

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 48 451.1
Anmeldetag: 17. Oktober 2002
Anmelder/Inhaber: bioLeads GmbH,
Heidelberg, Neckar/DE
Bezeichnung: Fredericamycin-Derivate
Priorität: 26.03.2002 DE 102 13 580.0
IPC: C 07 D, A 61 K

BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Fredericamycin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der

5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus *Streptomyces griseus* isoliert und zeigt Antitumoraktivität.

10

Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 - 11286, J. Am. Chem. Soc. 117 (1995) 11839 - 11849 und in J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) sind verschiedene, auch enantioselektive, Totalsynthesen von Fredericamycin A beschrieben.

20

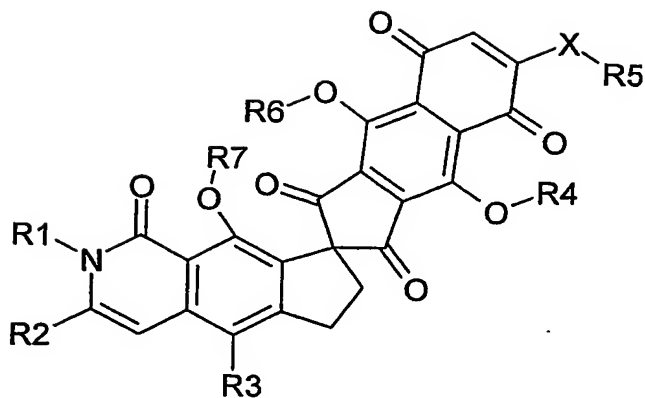
In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am Ring F Thio- oder Amino-Substituenten tragen. Die Derivate werden semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

25

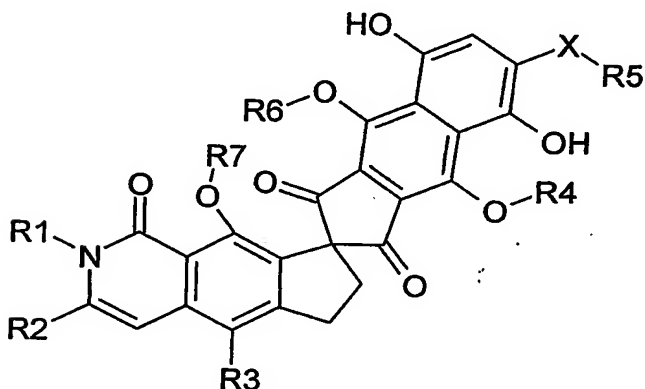
Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate, die insbesondere am Ring A derivatisiert sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde außerdem eine semisynthetische Möglichkeit gefunden Reste am Ring A einzuführen, die erlauben die Wasserlöslichkeit und/oder die biologische Wirksamkeit, das Wirkprofil gegenüber dem Fredericamycin beträchtlich zu erhöhen. Es wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin und deren Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin Einschlussverbindungen hergestellt werden.

35

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

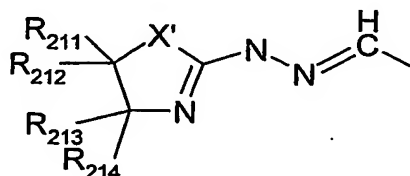
wobei jeweils

5

R1 H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

R2 C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁, NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), (CH₂)_rCH₂NHCOR₂₁, (CH₂)_rCH₂OCOR₅₁, (CH₂)_rCH₂NHCSR₂₁, (CH₂)_rCH₂S(O)_nR₂₁ mit n = 0, 1, 2, (CH₂)_rCH₂SCOR₂₁, (CH₂)_rCH₂OSO₂-R₂₁, (CH₂)_rCHO, (CH₂)_rCH=NOH, (CH₂)_rCH(OH)R₂₁, -(CH₂)_rCH=NOR₂₁, (CH₂)_rCH=NOCOR₂₁, (CH₂)_rCH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, (CH₂)_rCH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂, -(CH₂)_rCH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, (CH₂)_rCH=N-NHCO-R₂₃, (CH₂)_rCH=N-NHC(O)NH-R₂₃,

$(CH_2)_rCH=N-NHC(S)NH-R23$, $(CH_2)_rCH=N-NHC(NH)NH-R23$,
 $(CH_2)_rCH=N-NHC(NH)-R23$, $(CH_2)_rCH=N-NHCO-CH_2NHCOR21$,
 $(CH_2)_rCH=N-O-CH_2NHCOR21$, $(CH_2)_rCH=N-NHCS-R23$,
 $(CH_2)_rCH=CR24R25$ (trans oder cis), $(CH_2)_rCOOH$,
 $(CH_2)_rCOOR21$, $(CH_2)_rCONR21R22$, $-(CH_2)_rCH=NR21$,



$(CH_2)_rCH=N-NR21R22$, , und der

$(CH_2)_r$ -kettenverlängerte Rest

$(CH_2)_rCH=N-N-(C_3NX'R211R212R213R214)$ (mit $X' = NR215, O, S$
 und $R211, R212, R213, R214, R215$ unabhängig voneinander H
 oder C_1-C_6 -Alkyl), $-(CH_2)_rCH=N-NHSO_2$ -Aryl,
 $-(CH_2)_rCH=N-NHSO_2$ -Heteroaryl, mit $r = 0, 1, 2, 3, 4, 5$,
 bevorzugt 0,

R21, R22 unabhängig voneinander H, C_1-C_{14} -Alkyl, C_1-C_{14} -Alkanoyl, C_1-
 C_6 -Alkylhydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylamino, C_1-C_6-
 Alkylamino- C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkylamino-di- C_1-C_6 -Alkyl,
 Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C_1-
 C_4 -Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C_1-C_4 -Alkyl-Aryl,
 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C_1-C_4 -Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkanoyl, C_1-C_4 -Alkanoyl-Cycloalkyl,
 Heterocycloalkanoyl, C_1-C_4 -Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C_1-
 C_4 -Alkanoyl-Aryl, C_1-C_4 -Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an
 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B.
 Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),
 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder
 CH_2 pyridinium-salze, CH_2 tri- C_1-C_6 -alkylammonium-salze,
 $CONH_2$, $CSNH_2$, CN, CH_2CN ,
 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder
 H, CN, $COCH_3$, COOH, COOR21, CONR21R22, NH_2 , NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H,
CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21
R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

5 R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32,
NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH_{3-m}Hal_m (mit Hal = Cl, F,
insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
R31,R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

10 R5 H, C₁-C₂₀-Alkyl, Cycloalkyl, C₂-C₂₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyle
C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
Heterocycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-
C₄-Alkyl-Heteroaryl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1,
p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o;
für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig
von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR51,
NH₂, NHR51, NR51R52, SH, SR51), (CH₂)_sCH₂NHCOR51,
(CH₂)_sCH₂NHCSR51, (CH₂)_sCH₂S(O)nR51 mit n=0,1,2,
(CH₂)_sCH₂SCOR51, (CH₂)_sCH₂OCOR51, (CH₂)_sCH₂OSO₂-R51,
20 (CH₂)_sCH(OH)R51, (CH₂)_sCOOH, (CH₂)_sCOOR51, (CH₂)_sCONR51R52,
mit s = 0,1,2,3,4,5, bevorzugt 0, Mono- und Di-
Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an
25 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen
einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B.
Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose), wobei die
Monozuckerreste wie Aldopentosen, Aldohehexosen
30 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B.
Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose) bevorzugt
sind, mit R51, R52 die unabhängig voneinander die
Bedeutungen von R21 R22 annehmen können,

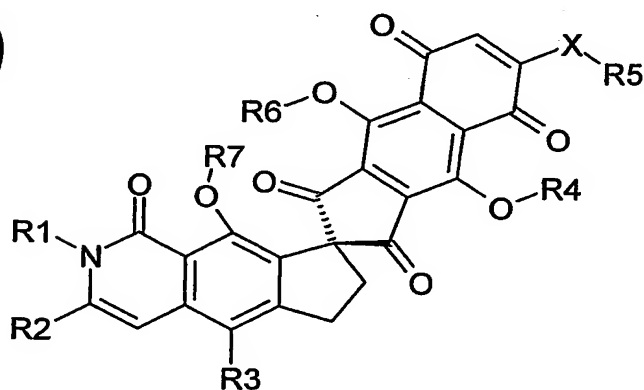
R4,R6,R7 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41

35 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

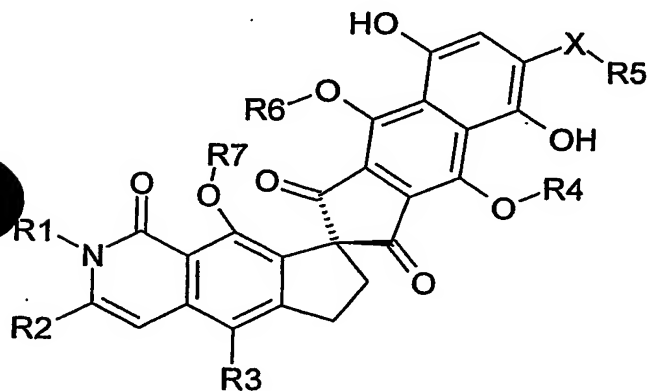
X O, S, NH
oder X-R5 zusammen gleich H,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch
 verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste
 außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung
 5 nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl,
 R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und
 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-
 Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2:
 Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6
 10 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



II a



IIb

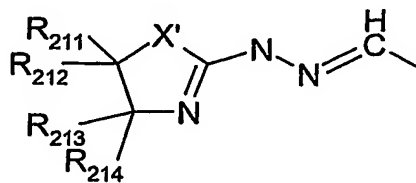
wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X wie oben angegeben ist,
 deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder
 Einschlussverbindungen, wobei die Reste außer bei Cyclodextrin-
 20 Einschlussverbindungen folgende Bedeutung nicht gleichzeitig
 annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl, R2: C₁-C₆-Alkyl,
 C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander

H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

5

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa oder IIb, bei denen die Reste R bis auf R2, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich CH=CH-CH=CH-CH₃ die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfacht, insbesondere ver Hundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit einer Aldehyd Funktion in R2.

Bevorzugt sind für R2 außerdem die Gruppe der Reste C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), (CH₂)_rCH₂NHCOR21, (CH₂)_rCH₂OCOR51, (CH₂)_rCH₂NHCSR21, (CH₂)_rCH₂S(O)nR21 mit n = 0, 1, 2, (CH₂)_rCH₂SCOR21, (CH₂)_rCH₂OSO₂-R21, (CH₂)_rCH(OH)R21, (CH₂)_rCOOH, (CH₂)_rCOOR21, (CH₂)_rCONR21R22. Bevorzugt ist weiterhin die Gruppe der Aldehyd abgeleiteten Reste (CH₂)_rCHO, (CH₂)_rCH=NOH, -(CH₂)_rCH=NOR21, (CH₂)_rCH=NOCOR21, (CH₂)_rCH=NOCH₂CONR21R22, (CH₂)_rCH=NOCH(CH₃)CONR21R22, (CH₂)_rCH=NOC(CH₃)₂CONR21R22, (CH₂)_rCH=N-NHCO-R23, (CH₂)_rCH=N-NHC(O)NH-R23, (CH₂)_rCH=N-NHC(S)NH-R23, (CH₂)_rCH=N-NHC(NH)NH-R23, (CH₂)_rCH=N-NHC(NH)-R23, (CH₂)_rCH=N-NHCO-CH₂NHCOR21, (CH₂)_rCH=N-O-CH₂NHCOR21, (CH₂)_rCH=N-NHCS-R23, (CH₂)_rCH=CR24R25 (trans oder cis),

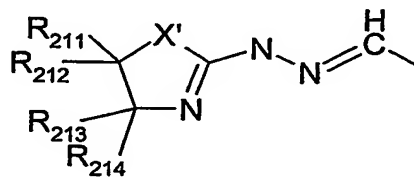


(CH₂)_rCH=NR21, (CH₂)_rCH=N-NR21R22, , und der
 35 (CH₂)_r-kettenverlängerte Rest (CH₂)_rCH=N-N-(C₃NX'R211R212R213R214)

(mit $X' = \text{NR}_{215}, \text{O}, \text{S}$ und $\text{R}_{211}, \text{R}_{212}, \text{R}_{213}, \text{R}_{214}, \text{R}_{215}$ unabhängig voneinander H oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$), $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N-NHSO}_2\text{-Aryl}$, $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N-NHSO}_2\text{-Heteroaryl}$, mit $r = 0, 1, 2, 3, 4, 5$, bevorzugt 0.

- 5 Bevorzugt sind bei den Aldehyden und den abgeleiteten Verbindungen, solche bei denen zumindest R_1 oder R_3 ungleich H ist, wenn R_4 bis R_7 H oder Alkyl sind.

- 10 Bevorzugte Reste bei R_2 sind außerdem Heteroaryl , Cycloalkyl , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Cycloalkyl}$, Heterocycloalkyl , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Heterocycloalkyl}$, $\text{C}_m\text{H}_{2m+o-p}\text{Y}_p$ (mit $m = 1$ bis 6, für $o = 1$, $p = 1$ bis $2m+o$; für $m = 2$ bis 6, $o = -1$, $p = 1$ bis $2m+o$; für $m = 4$ bis 6, $o = -2$, $p = 1$ bis $2m+o$; $\text{Y} =$ unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe $\text{Halogen}, \text{OH}, \text{OR}_{21}, \text{NH}_2, \text{NHR}_{21}, \text{NR}_{21}\text{R}_{22}, \text{SH}, \text{SR}_{21}, \text{CH}_2\text{NHCOR}_{21}, \text{CH}_2\text{NHCSR}_{21}, \text{CH}_2\text{S(O)NR}_{21}$ mit $n=0, 1, 2$, $\text{CH}_2\text{SCOR}_{21}, \text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-R}_{21}, \text{CH(OH)R}_{21}, \text{CH=NOCOR}_{21}, -\text{CH=NOCH}_2\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}, -\text{CH=NOCH(CH}_3\text{)CONR}_{21}\text{R}_{22}, \text{CH=NOC(CH}_3\text{)}_2\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}, \text{CH=N-NHCO-R}_{23}, -\text{CH=N-NHCO-CH}_2\text{NHCOR}_{21}, -\text{CH=N-O-CH}_2\text{NHCOR}_{21}, -\text{CH=N-NHCS-R}_{23}, -\text{CH=CR}_{24}\text{R}_{25}$ (trans oder cis),



- 20 $\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}, -\text{CH=NR}_{21}, -\text{CH=N-NR}_{21}\text{R}_{22},$ (mit $X' = \text{NR}_{215}, \text{O}, \text{S}$ und $\text{R}_{211}, \text{R}_{212}, \text{R}_{213}, \text{R}_{214}, \text{R}_{215}$ unabhängig voneinander H oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$), $-\text{CH=N-NHSO}_2\text{-Aryl}, -\text{CH=N-NHSO}_2\text{-Heteroaryl}.$

- 25 Bevorzugt sind außerdem Verbindungen wie oben angegeben bei denen R_3 $\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OH}, \text{OR}_{31}, \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{NHR}_{31}, \text{NR}_{31}\text{R}_{32}, \text{NHCHO}, \text{NHCOR}_{31}, \text{NHCOCF}_3, \text{CH}_3\text{-}_m\text{Hal}_m$ (mit $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{F}$, insbesondere F , und $m = 1, 2, 3$), OCOR_{31} , mit den oben angegebenen Bedeutungen für $\text{R}_{31}, \text{R}_{32}$ bedeutet.

- 30 Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen wie oben angegeben bei denen X N oder S bedeutet, insbesondere wenn R_3 gleich H oder Halogen ist und/oder R_2 gleich Alkenyl , insbesondere Butadienyl oder $1,3\text{-Pentdienyl}$ ist.

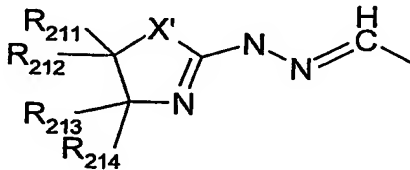
- 35 Außerdem bevorzugt sind Verbindungen wie oben angegeben bei denen X-R_5 gleich OH ist und insbesondere deren Salze und bevorzugt bei Verbindungen der Formel Ia oder IIa, da diese saure OH-Gruppe leicht

deprotoniert werden kann und damit die Wasserlöslichkeit und/oder biologische Wirksamkeit verbessert werden kann.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die
5 Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

R1 H, C₁-C₅-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

10 R2 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, C₂-C₅-Alkenyl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, CHF₂, CF₃, Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH₃, CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y (Y=F, Cl, Br, I),), CH₂NH₂, CH₂NR₂₁R₂₂, CH₂NHCOR₂₃, CH₂NHCSR₂₃, CH₂SH, CH₂S(O)_nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁, insbesondere CH₂OH, CH₂OR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, insbesondere CHO, CH(OR₂₁)₂, CH(SR₂₁)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR₂₁, CH=NOCOR₂₁, CH=N-NHCO-R₂₃, CH=CR₂₄, R₂₅ (trans oder cis), insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze), COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, -CH=NR₂₁,



-CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' = NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl, -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R₂₃,

25 R21, R22 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl

30 R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21

R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

5

R3 F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR31,

R31 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

10 R5 H, C₁-C₆-Alkyl, insbesondere C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkenyl, C₁-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkinyle, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 4, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 4, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH₂, NHR21, NR21R22, SH, SR21), besonders bevorzugt ist Hydroxyalkyl mit einer oder mehreren OH Gruppen,

20

R4,R6,R7 unabhängig voneinander H, C₁-C₅-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

25 X O, S, NH

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung
30 nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl, R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6
35 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder

Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen der Beispiele aufweisen.

5

Besonders bevorzugt sind R3 gleich F, Cl, Br, J.

10 Besonders bevorzugt für R2 ist C1-C8-Alkyl, C2-C8-Alkenyl, CH=NOR21, mit R21 gleich C1-C8-Alkyl, C1-C8-Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl C1-C2-Alkyl-Aryl, insbesondere Benzyl, C1-C2-Alkyl-Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl insbesondere nur ein Ringssystem aufweisen, das gegebenenfalls einfach oder zweifach mit einem Substituenten wie Halogen, Methyl, CF3, OH, OMe substituiert ist.

Insbesondere bevorzugt sind Fredericamycin A Derivate, bei denen nur die oben angegebenen besonders bevorzugten Bedeutungen von R2 und/oder R3 verwirklicht sind.

20 Die Erfindung betrifft außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbildung.

25

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukämie, Lungenkrebs, Melanome, Uterustumore, Prostata- und Colontumore.

35 Außerdem wirkt Fredericamycin A und seine Derivate gegen ein unbekanntes Target im Zellzyklus, welches bei Tumorzellen zur Apoptose führt.

Des Weiteren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen

werden bei Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl, R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und bei Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet.

10 In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH₂-Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C₁₋₄-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C₁₋₆-Alkyl z.B. C₁₋₄-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

20 Der Term „C₁-C₆-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

30 Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C₂₋₆-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butdienyl, 2,4-Butdienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, 2,4-Pentdienyl, 1,4-Pentdienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

Der Term „Alkinyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C-C-Dreifachbindungen der jeweils angegebenen Länge. So bedeutet C₂₋₆-Alkinyl z.B. Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 2-Methyl-2-propinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 1,3-Butdiinyl, 2,4-Butdiinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 4-Methyl-1-pentinyl oder 3,3-Dimethyl-butinyl.

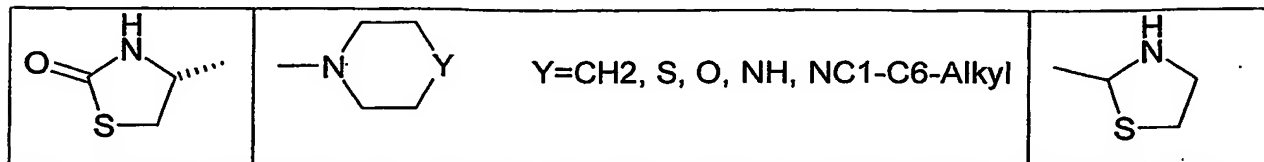
- 10 Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

Der Term „NR₂IR₂“ steht für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

- Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet ungesättigte (einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach) oder gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 10 C-Atomen, bevorzugt 3 bis 8 C-Atomen, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohex-2-enyl, Cyclohex-3-enyl, Cyclohex-2,4-dienyl, 4-Methyl-cyclohexyl, 3-Methyl-cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Gesättigte Cycloalkyle sind bevorzugt. Die Cycloalkyle können substituiert sein mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, O₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen, Aryl, C₁-C₄-Alkylaryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Heteroalkylaryl haben können, wobei die Reste R₁₁ und R₁₂ unabhängig von einander C₁-C₁₀-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl bedeuten können.

- Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH₂-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine oder zwei weitere CH₂-gruppe durch eine oder zwei Carbonylfunktion(en), Carbothionylfunktion(en) oder eine

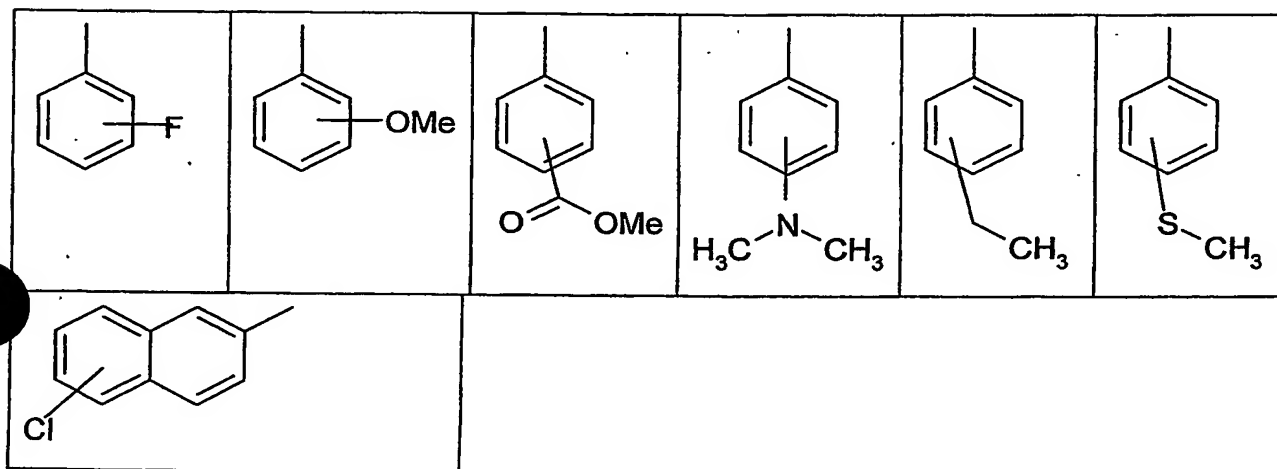
Carbonylfunktion und eine Carbothionylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder



Die Heterocycloalkyle können wie die Cycloalkyle substituiert sein.

~~5~~ Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die Reste R₁₁ und R₁₂ unabhängig von einander C₁-C₁₀-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl bedeuten können.

15 Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:

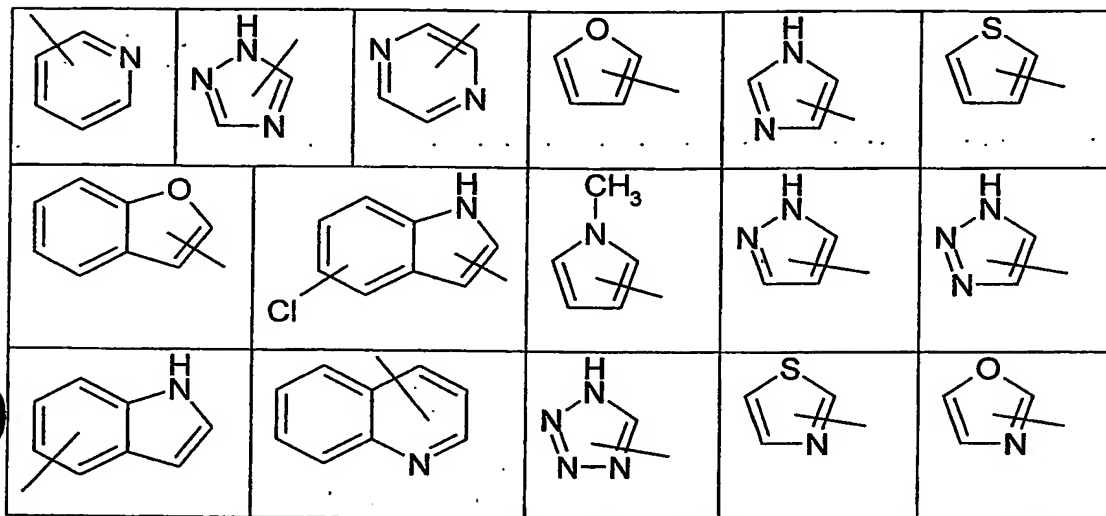


Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂, CN, CF₃, OR₁₁, SH, SR₁₁, C₁-C₆-Alkylhydroxy, C₁-C₆-Alkyl-OR₁₁, COOH, COOR₁₁, NH₂, NHR₁₁, NR₁₁R₁₂, Halogen haben können, wobei die

Reste R11 unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Heteroaryle sind:

5



Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

10

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

20

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

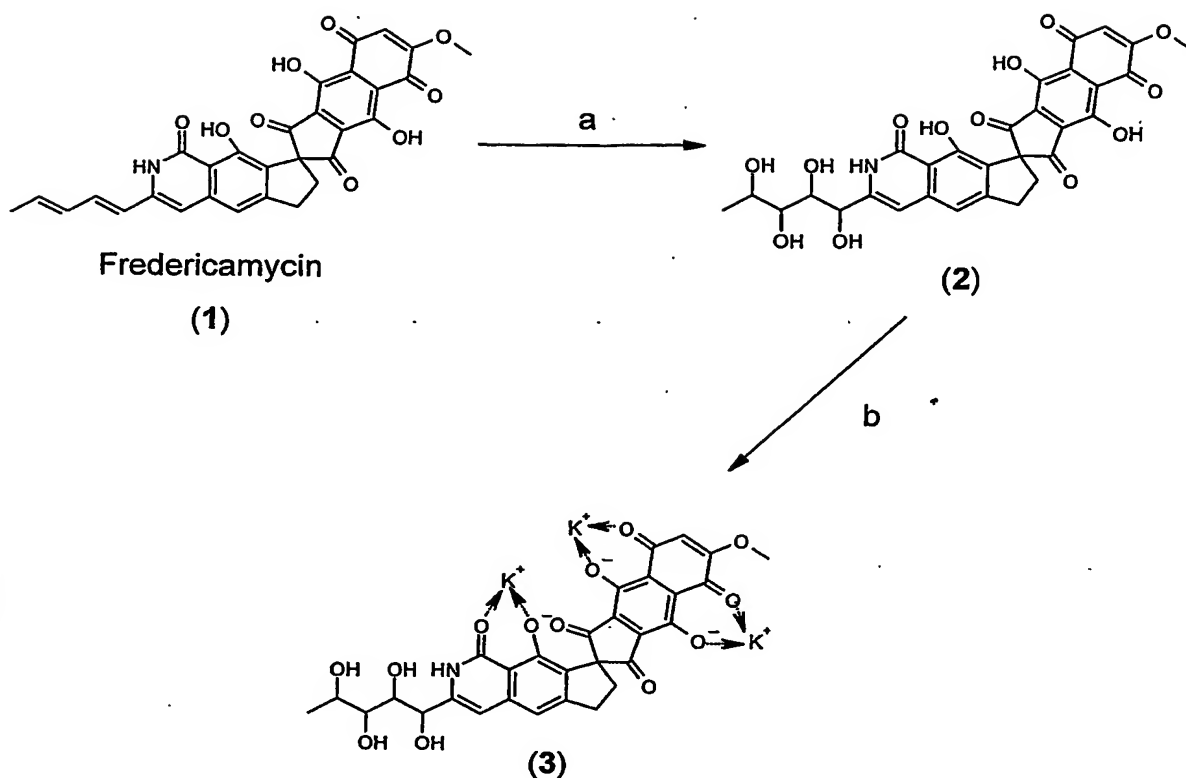
Experimenteller Teil

Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

Herstellung der Substanzen

Für die Synthese von wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseitenkette hydroxyliert. Die entstehende Verbindung (2) zeigte ein erheblich größere wasserlöslichkeit als die Ausgangsverbindung Fredericamycin (1). (2) wurde zur weiteren Steigerung der Wasserlöslichkeit in das Trikaliumsalz (3) umgewandelt (s. Schema 1).

Schema 1

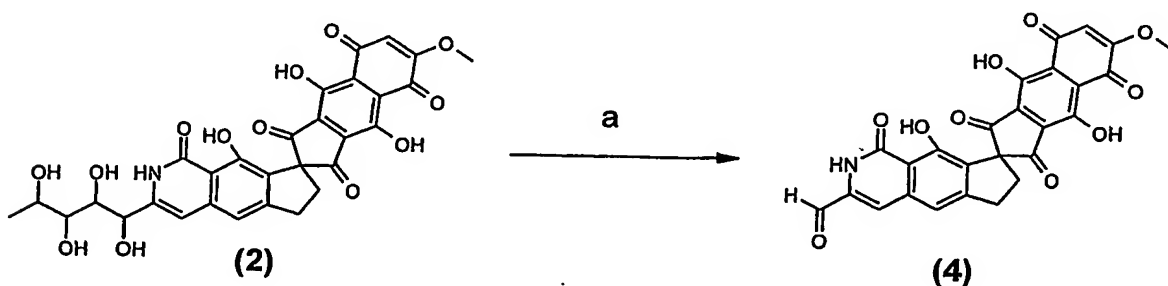


a) OsO_4 , N-Methylmorpholin-N-oxid, CH_2Cl_2 , CH_3OH , H_2O

b) KOH-Pyridin

Das Fredericamycin-tetrol (2) dient unter anderem als wichtige Zwischenstufe für die Synthese weiterer Fredericamycin-Derivate mit erhöhtem Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat läßt sich die Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd (4) abbauen (s. Schema 2).

Schema 2

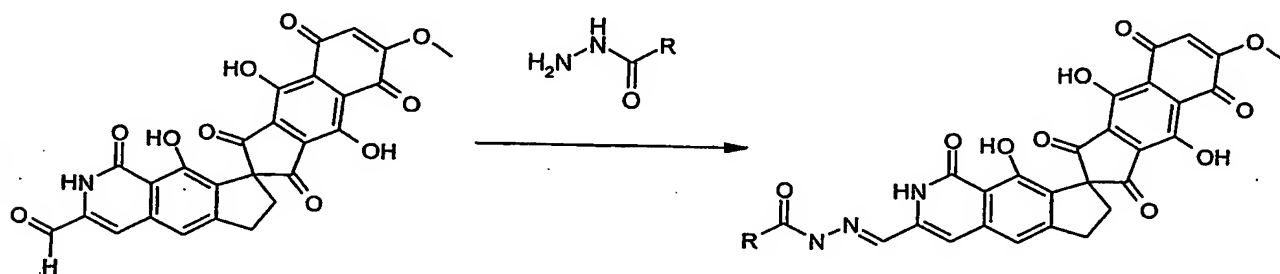


a) $NaIO_4$ - H_2O -DMF oder trägergebundenes- IO_4 - H_2O -DMF

Der Fredericamycin-Aldehyd (4) lässt sich mit Acylhydrazonen, Hydroxylamin und O-Alkylhydroxylamine in die entsprechenden Hydrazone (s. Schema 3), bzw. Oxim und Oximether (s. Schema 4) umsetzen. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur in Lösungsmittel wie DMF oder Pyridin durchgeführt werden und ist nach wenigen Minuten bis Stunden beendet.

Synthese von Hydrazone

10 Schema 3

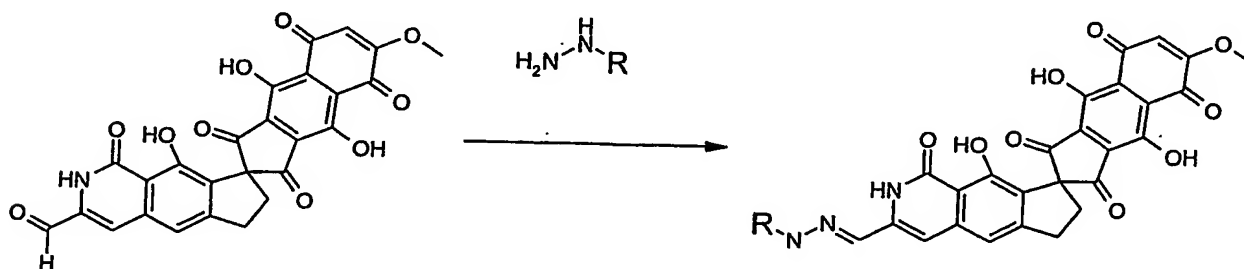


(4)

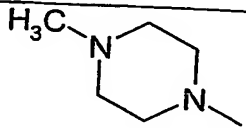
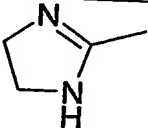
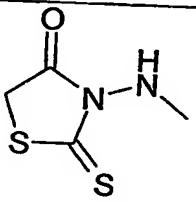
(Tabelle 1/3)

Tabelle 1

| Beispiel/Verbindung | <u>R</u> | m/e | λ_{\max} (nm) |
|---------------------|----------|-------|-----------------------|
| 5/118 | | 601.3 | 504.0 |
| 6/119 | | 635,2 | 486.0 |



4

| R | Verbindung | Beispiel |
|---|------------|----------|
|  | 111 | 18 |
|  | 105 | 19 |
|  | 113 | 20 |

Synthese von Oximether

Schema 4

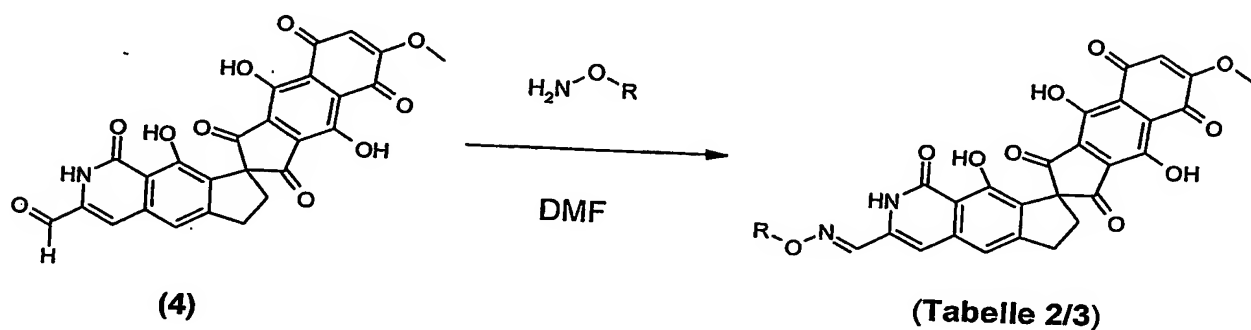
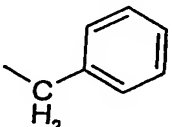
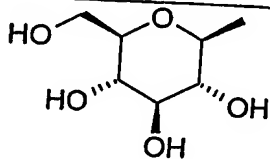
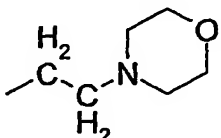


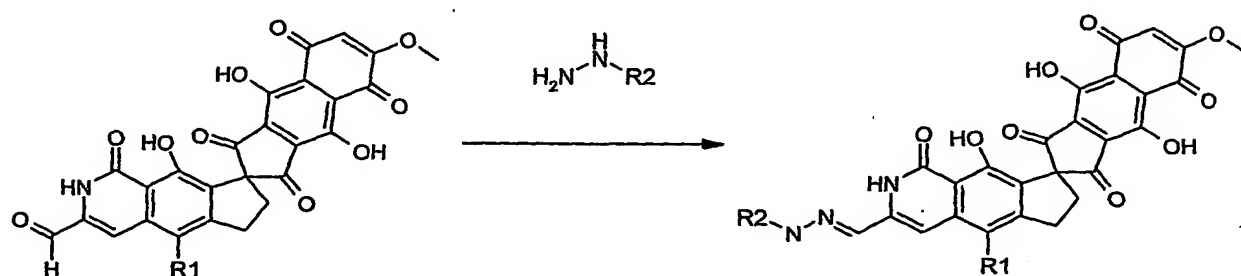
Tabelle 2

| Beispiel/Verbindung | R | m/e | λ_{max} (nm) |
|---------------------|---|-------|-----------------------------|
| 7/122 | -H | 516.1 | 500.0 |
| 8/120 | -CH ₃ | 531.2 | 500.0 |
| 9/121 |  | 607.2 | 504.0 |
| 10/123 |  | 678.1 | 504.0 |

| | | | |
|--------|---|-------|-------|
| 21/116 |  | 630.1 | 504.0 |
|--------|---|-------|-------|

Analog können nach der unten aufgeführten Vorschrift die Verbindungen 100 - 242 hergestellt werden (Tabelle 3). Die hierbei verwendeten Hydrazine, Hydrazone und Hydroxylamine sind kommerziell erhältlich oder wurden nach literaturbekannter Vorschrift hergestellt.

Schema 5

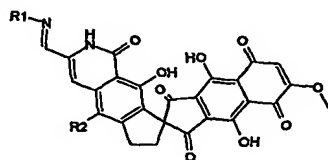


(R1=Halogen, I, Br, Cl)

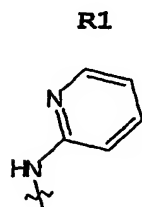
(Tabelle 3)

10 Tabelle 3


Formel für Tabelle 3:



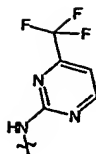
Bei-
spiel/
Verbin-
dung
100



C5H5N2

| R2 | Masse berechnet | Masse gefunden | UVMax | Ausbeute |
|---|--------------------|-------------------|-------|----------|
|  | | | | |
| H | 592,1230 | 593,10 | 500 | 95 |

101



-H

102

C₅H₃F₃N₃

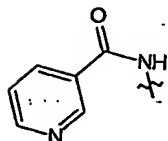
H

661,1056

662,11

500

95



-H

103

C₆H₅N₂O

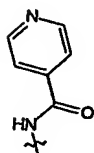
H

620,1179

621,11

492

95



-H

104

C₆H₅N₂O

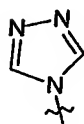
H

620,1179

621,11

500

95



-H

105 (19
)C₂H₂N₃

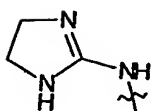
H

567,1026

568,11

500

80



-H

106

C₃H₆N₃

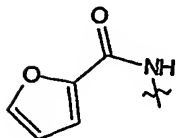
H

583,1339

584,10

492

95



-H

107

C₅H₄NO₂

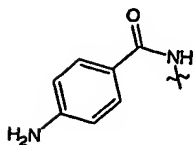
H

609,1019

610,09

492

95



-H

C₇H₇N₂O

H

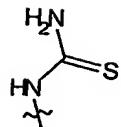
634,1335

635,13

492

95

108



-H

109

NHCSNH₂

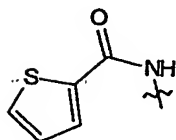
H

574,0794

558,05

492

95



-H

110

C₅H₄NOS

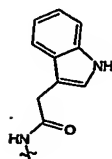
H

625,0791

626,08

492

95



-H

111

C₁₀H₉N₂O

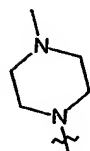
H

672,1492

673,15

492

95



-H

112

C₅H₁₁N₂

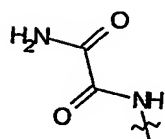
H

598,1699

599,14

492

95



-H

113 (20
)C₂H₃N₂O₂

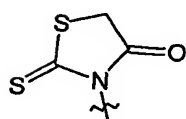
H

586,0971

587,10

492

95



-H

114

C₃H₂NOS₂

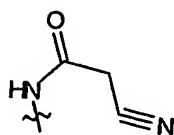
H

631,0355

632,05

500

95



-H

C₃H₃N₂O

H

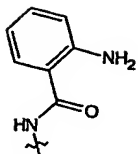
582,1022

583,13

492

95

115



116

C7H7N2O

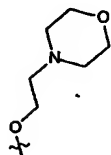
H

634,1335

635,16

492

70



117

C6H12NO2

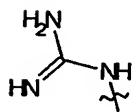
H

629,1645

630,14

492

85



118

CH4N3

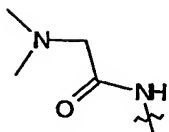
H

557,1182

558,11

500

95



119

C4H9N2O

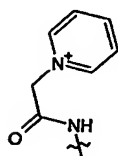
H

600,1492

601,16

492

85



120 (8)

C7H8N2O

H

635,1414

635,13

492

85



121 (9)

OMe

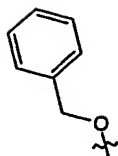
H

530,0961

531,12

492

90



OCH2Ph

H

606,1274

607,16

492

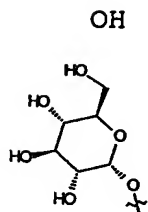
95

122 (7)



-H

123 (10)



H

516,0804

517,11

482

95

-H

124

C₆H₁₁O₆

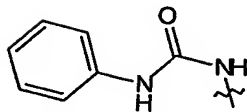
H

678,1332

679,14

500

95



-H

125

C₇H₇N₂O

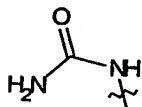
H

634,1335

635,15

492

95



-H

126

NHCONH₂

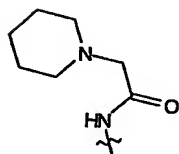
H

558,1022

559,12

492

95



-H

127

C₇H₁₃N₂O

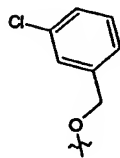
H

640,1805

641,13

492

95



-H

128

C₇H₆ClO

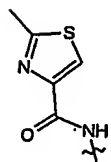
H

640,0884

641,10

492

95



-H

C₅H₅N₂O₂S

H

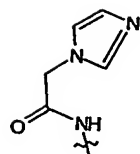
640,0900

641,10

492

95

129



-H

130

C₅H₆N₃O

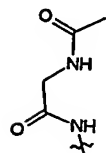
H

623,1288

624,13

500

90



-H

131

C₄H₇N₂O₂

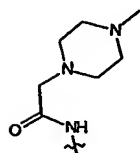
H

614,1284

615,13

492

95



-H

132

C₇H₁₄N₃O

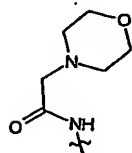
H

655,1914

656,19

492

50



-H

133

C₆H₁₁N₂O₂

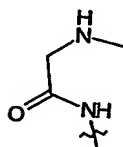
H

642,1597

643,17

492

60



-H

134

C₃H₇N₂O

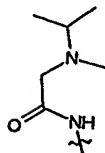
H

586,1335

587,15

492

70



-H

135

C₆H₁₃N₂O

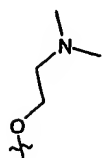
H

628,1805

629,17

492

70



-H

C₄H₁₀NO

H

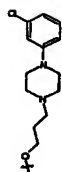
587,1539

588,14

492

90

136

 $\frac{1}{2}H$

137

C13H18ClN2O

H

752,1885

753,19

492

85

 $\frac{1}{2}H$

138

C5H12NO

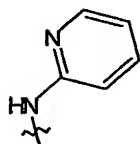
H

601,1696

602,19

492

70

 α^H

139

C5H5N2

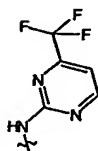
Cl

626,0840

627,07

500

95

 α^H

140

C5H3F3N3

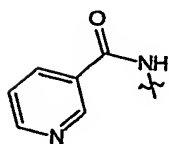
Cl

695,0666

696,06

500

95

 α^H

141

C6H5N2O

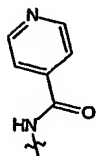
Cl

654,0789

655,07

500

95

 α^H

142

C6H5N2O

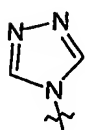
Cl

654,0789

655,07

500

95

 α^H

C2H2N3

Cl

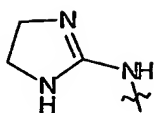
601,0636

602,06

500

90

143

a₁

144

C₃H₆N₃

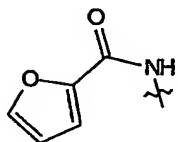
Cl

617,0949

618,08

500

95

a₁

145

C₅H₄NO₂

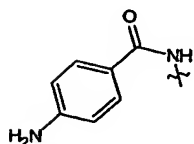
Cl

643,0629

644,05

500

95

a₁

146

C₇H₇N₂O

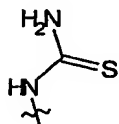
Cl

668,0946

669,07

500

95

a₁

147

NHCSNH₂

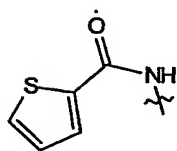
Cl

608,0404

609,07

500

95

a₁

148

C₅H₄NOS

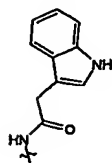
Cl

659,0401

660,07

500

95

a₁

149

C₁₀H₉N₂O

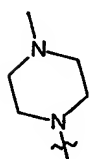
Cl

706,1102

707,16

500

95

a₁C₅H₁₁N₂

Cl

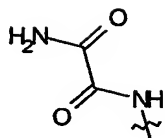
632,1309

633,16

500

95

150

a₁C₂H₃N₂O₂

151

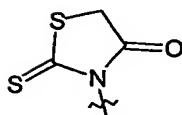
Cl

620,0582

621,09

500

95

a₁C₃H₂NOS₂

152

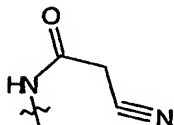
Cl

664,9965

645,31

500

95

a₁C₃H₃N₂O

153

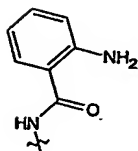
Cl

616,0633

617,10

500

95

a₁C₇H₇N₂O

154

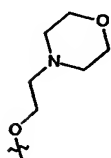
Cl

668,0946

669,13

500

95

a₁C₆H₁₂NO₂

155

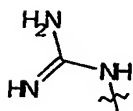
Cl

663,1255

664,16

500

95

a₁CH₄N₃

156

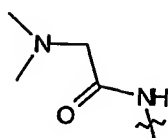
Cl

591,0792

592,11

500

95

a₁C₄H₉N₂O

Cl

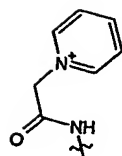
634,1102

635,14

500

95

157

a₁

158

C₇H₈N₂O

Cl

669,1024

669,12

500

95

a₁

159

OMe

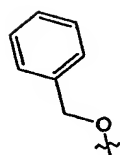
Cl

564,0571

565,09

500

95

a₁

160

OCH₂Ph

Cl

640,0884

641,12

500

95

a₁

161

OH

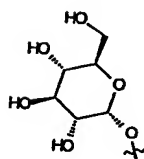
Cl

550,0415

551,06

500

95

a₁

162

C₆H₁₁O₆

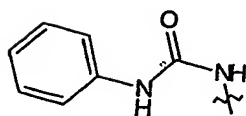
Cl

712,0943

713,10

500

95

a₁

163

C₇H₇N₂O

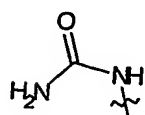
Cl

668,0946

669,09

500

95

a₁NHCONH₂

Cl

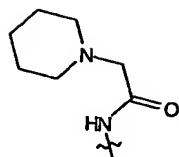
592,0633

593,07

500

90

164


 α

165

C7H13N2O

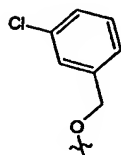
Cl

674,1415

675,11

500

95


 α

166

C7H6ClO

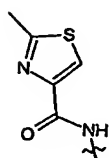
Cl

674,0494

675,03

500

90


 α

167

C5H5N2OS

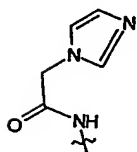
Cl

674,0510

675,02

500

95


 α

168

C5H6N3O

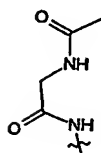
Cl

657,0898

658,06

500

90


 α

169

C4H7N2O2

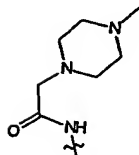
Cl

648,0895

649,07

500

95


 α

170

C7H14N3O

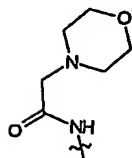
Cl

689,1524

690,15

500

60


 α

C6H11N2O2

Cl

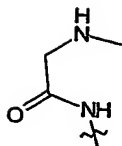
676,1208

677,13

500

60

171 .

a₁

172

C₃H₇N₂O

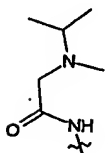
Cl

620,0946

621,11

500

70

a₁

173

C₆H₁₃N₂O

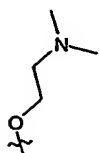
Cl

662,1415

663,12

500

70

a₁

174

C₄H₁₀NO

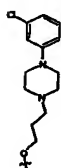
Cl

621,1150

622,10

500

60

a₁

175

C₁₃H₁₈ClN₂O

Cl

786,1495

787,16

500

90

a₁

176

C₅H₁₂NO

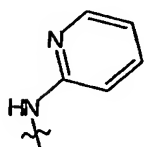
Cl

635,1306

636,10

500

75

Br₁

177

C₅H₅N₂

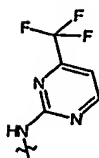
Br

670,0334

670,99

500

95

Br₁C₅H₃F₃N₃

Br

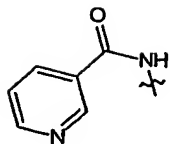
739,0161

739,99

500

95

178



C6H5N2O

Br

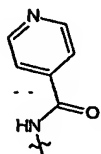
698,0284

699,00

500

90

179



C6H5N2O

Br

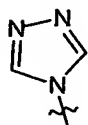
698,0284

699,00

500

90

180



C2H2N3

Br

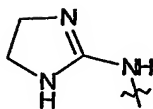
645,0130

645,99

492

70

181



C3H6N3

Br

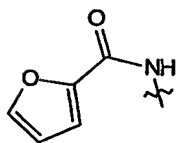
661,0443

662,01

492

95

182



C5H4NO2

Br

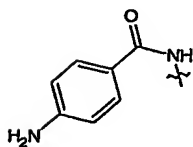
687,0124

688,99

492

95

183



C7H7N2O

Br

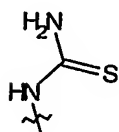
712,0440

713,03

500

95

184



NHCSNH2

Br

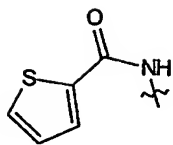
651,9899

653,04

500

95

185



186

C₅H₄NOS

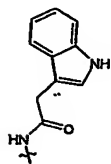
Br

702,9895

704,02

492

95



187

C₁₀H₉N₂O

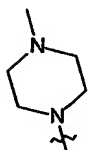
Br

750,0597

751,10

500

95



188

C₅H₁₁N₂

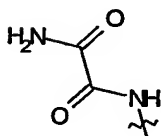
Br

676,0804

677,10

492

95



189

C₂H₃N₂O₂

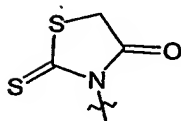
Br

664,0076

665,05

500

95



190

C₃H₂NOS₂

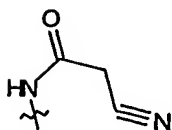
Br

708,9460

709,99

492

95



191

C₃H₃N₂O

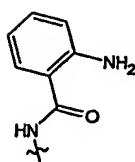
Br

660,0127

661,05

492

95

C₇H₇N₂O

Br

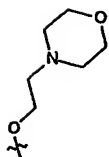
712,0440

713,08

492

70

192



193

C₆H₁₂NO₂

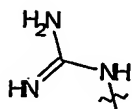
Br

707,0750

708,06

500

95



194

CH₄N₃

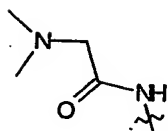
Br

635,0287

636,02

500

95



195

C₄H₉N₂O

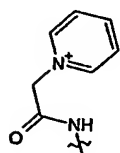
Br

678,0597

679,06

500

95



196

C₇H₈N₂O

Br

713,0518

713,03

500

95



197

OMe

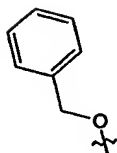
Br

608,0066

609,03

492

95



198

OCH₂Ph

Br

684,0379

685,05

492

95



OH

Br

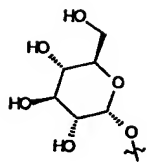
593,9909

595,01

492

95

199



C6H11O6

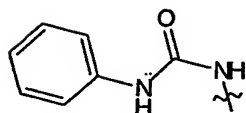
200

Br

756,0437 757,00

500

90



C7H7N2O

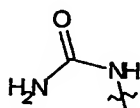
201

Br

712,0440 713,00

500

90



NHCONH2

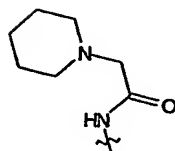
202

Br

636,0127 637,00

492

90



C7H13N2O

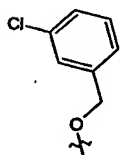
203

Br

718,0910 719,00

500

90



C7H6ClO

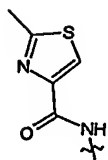
204

Br

717,9989 718,00

492

95



C5H5N2OS

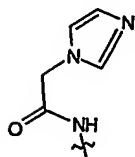
205

Br

718,0004 718,97

492

95



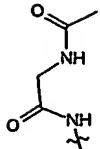

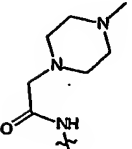

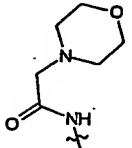

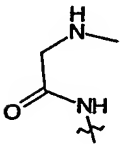

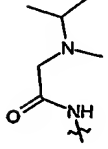

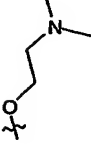

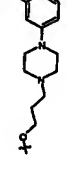

C5H6N3O

Br

701,0392 702,01

500

95

| | | | | | | |
|-----|---|---|----------|--------|-----|----|
| 206 |  |  | | | | |
| | C ₄ H ₇ N ₂ O ₂ | Br | 692,0389 | 693,03 | 492 | 95 |
| 207 |  |  | | | | |
| | C ₇ H ₁₄ N ₃ O | Br | 733,1018 | 734,10 | 500 | 90 |
| 208 |  |  | | | | |
| | C ₆ H ₁₁ N ₂ O ₂ | Br | 720,0702 | 721,10 | 500 | 95 |
| 209 |  |  | | | | |
| | C ₃ H ₇ N ₂ O | Br | 664,0440 | 665,08 | 500 | 95 |
| 210 |  |  | | | | |
| | C ₆ H ₁₃ N ₂ O | Br | 706,0910 | 707,09 | 500 | 90 |
| 211 |  |  | | | | |
| | C ₄ H ₁₀ NO | Br | 665,0644 | 666,08 | 500 | 95 |
| 212 |  |  | | | | |
| | C ₁₃ H ₁₈ ClN ₂ O | Br | 830,0989 | 831,11 | 500 | 95 |

213



C5H12NO

Br

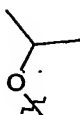
679,0801

680,09

492

95

214



Oi-Pr

H

558,1274

559,21

500

99

215



O-n-Hex

H

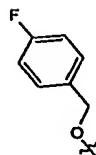
600,1743

601,30

500

99

216



C7H6FO

H

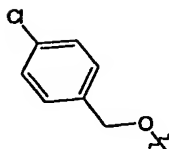
624,1180

625,28

500

99

217



C7H6ClO

H

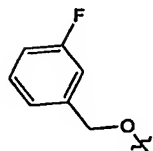
640,0884

641,27

500

99

218



C7H6FO

H

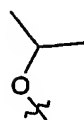
624,1180

625,31

500

99

219



Oi-Pr


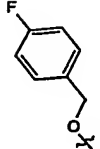
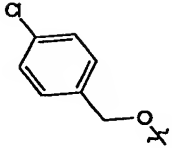
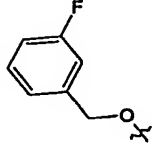
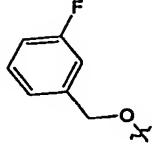
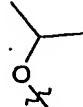
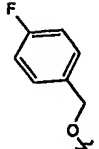
Cl

592,0884

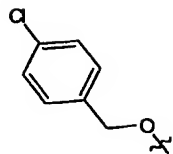
593,28

500

80

| | | | | | | |
|-----|--|---------------------|----------|--------|-----|----|
| 220 |  | α | | | | |
| 221 | O-n-Hex  | C1 α | 634,1354 | 635,36 | 500 | 90 |
| 222 | C7H6FO  | C1 α | 658,0790 | 659,32 | 500 | 85 |
| 223 | C7H6ClO  | C1 α | 674,0494 | 675,31 | 500 | 80 |
| 224 | C7H6FO  | C1 | 658,0790 | 659,34 | 500 | 80 |
| 225 | Oi-Pr  | Br Br | 636,0379 | 639,30 | 492 | 90 |
| 226 | O-n-Hex  | Br Br | 678,0848 | 679,37 | 492 | 95 |
| | C7H6FO | Br | 702,0284 | 703,34 | 492 | 95 |

227

Br-~~2~~

C7H6ClO

228

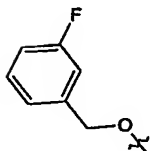
Br

717,9989

719,34

492

95

Br-~~2~~

C7H6FO

229

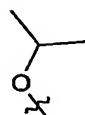
Br

702,0284

705,35

492

95

I-~~2~~

Oi-Pr

230

I

684,0200

685,30

500

99

I-~~2~~

O-n-Hex

231

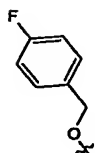
I

726,0669

727,41

500

99

I-~~2~~

C7H6FO

232

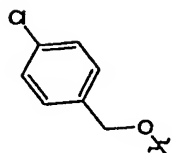
I

750,0105

751,38

500

99

I-~~2~~

C7H6ClO

233

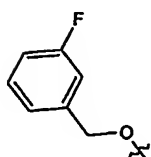
I

765,9810

767,36

500

99

I-~~2~~

C7H6FO

I

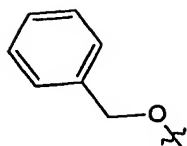
750,0105

751,38

500

99

234



1-2

235

OCH₂Ph

I

732,0200

733,38

500

99



1-2

236

C₆H₁₂NO₂

I

755,0571

756,33

500

99



1-2

237

OMe

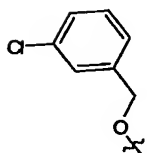
I

655,9887

657,32

492

95



1-2

238

C₇H₆ClO

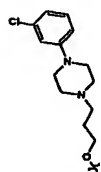
I

765,9810

767,38

492

99



1-2

239

C₁₃H₁₈ClN₂O

I

878,0810

879,45

500

99



1-2

240

OH

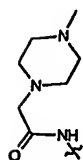
I

641,9730

643,31

492

99



1-2

C₇H₁₄N₃O

I

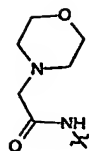
781,0840

782,39

500

99

241

H₂C₆H₁₁N₂O₂

I

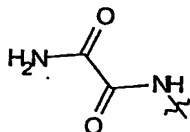
768,0523

769,38

500

99

242

H₂C₂H₃N₂O₂

I

711,9897

713,37

500

99

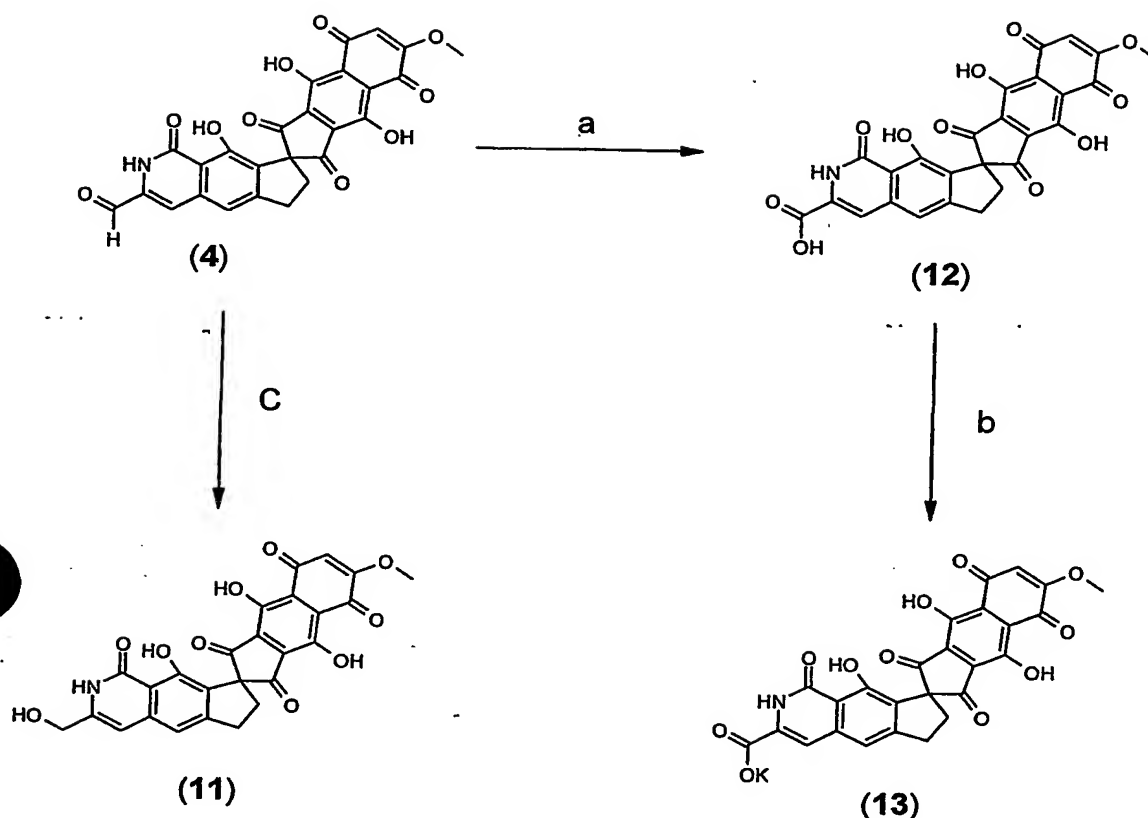
Reduktion und Oxidation von Fredericamycin Aldehyd (4)

5

Fredericamycin Aldehyd (4) lässt sich mit einem gebräuchlichen Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie DMF oder Pyridin zum Hydroxymethyl Fredericamycin (11) umsetzen. Die Reaktion lässt sich auch als Eintopfreaktion (Jodatspaltung von Fredericamycin tetrol (2) zum Fredericamycin Aldehyd (4) (s. Schema 2) und Reduktion ohne Isolierung der Zwischenprodukte, zum Fredericamycin Alkohol (11)) zusammenfassen.

10

Schema 5



a) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2,3-Dimethylbuten-2

5 b) $\text{KOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, DMF

c) NaBH_4

Fredericamycin Aldehyd (4) kann mit dem Oxidationsmittel Natriumchlorit (NaClO_2), einem Puffer wie Natriumdihydrogenphosphat in Gegenwart eines Alkens wie 2,3-Dimethylbuten in sehr guten Ausbeuten zur Fredericamycin carbonsäure (12) oxidiert werden. Die üblicherweise eingesetzten Oxidationsmethoden, wie man sie in der präparativen Chemie für die Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren einsetzt (Oxidation mit Chrom(VI) Verbindungen, Mangan(VII) Verbindungen sowie Persäuren) führten nicht zum Erfolg. Erst der Einsatz des oben beschriebenen Oxidationsverfahrens ergab das gewünschte Produkt. Die Literatur beschreibt Oxidationen von 2-Pyridon-6-aldehyden mit Silberionen und Kaliumpermanganat im alkalischen Medium. Dieses Verfahren ist jedoch für Fredericamycin und seine Derivate nicht geeignet, da Fredericamycin (1) basenlabile (-reaktive) Gruppierungen

gen (OH-Gruppen) besitzt, die zu unerwünschten Nebenreaktionen führen können.

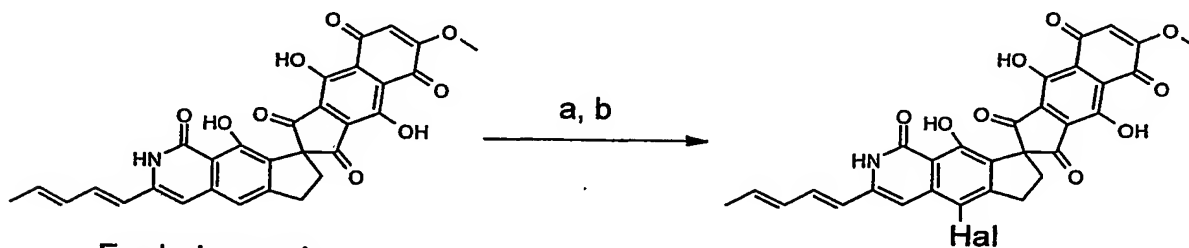
Das Kaliumsalz der Fredericamycinsäure (13) wurde nach herkömmlichem
5 Verfahren durch stöchiometrische Neutralisation gewonnen.

Substitution am B-Ring

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-
10 Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu
den substituierten 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (14)
und (15) umsetzen (Schema 6). Der Fredericamycinaldehyd (4) und
(36) kann mit elementarem Brom, NBS, BrI, NIS und NCS in die
entsprechenden halogensubstituierten Fredericamycinaldehyde (37),
(38) und (39) umgewandelt werden.

Die entsprechende Fluorverbindung ist ebenfalls zugänglich.

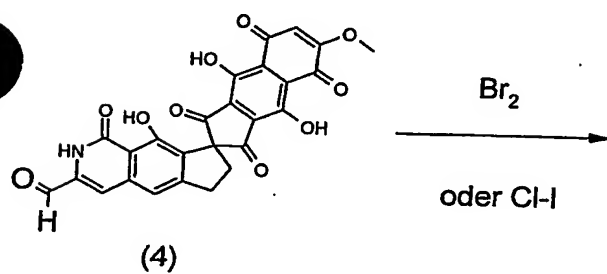
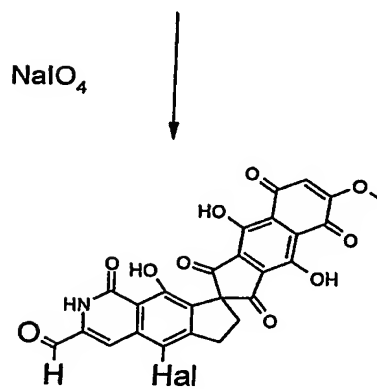
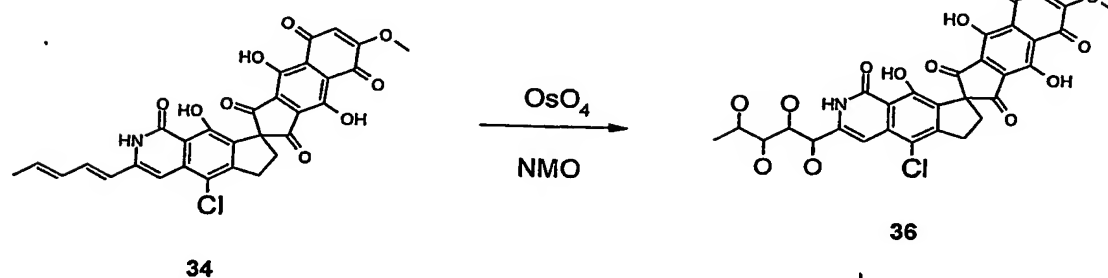
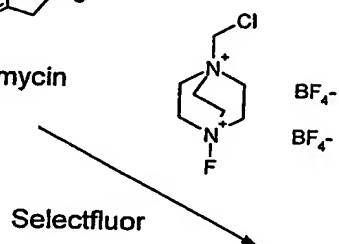
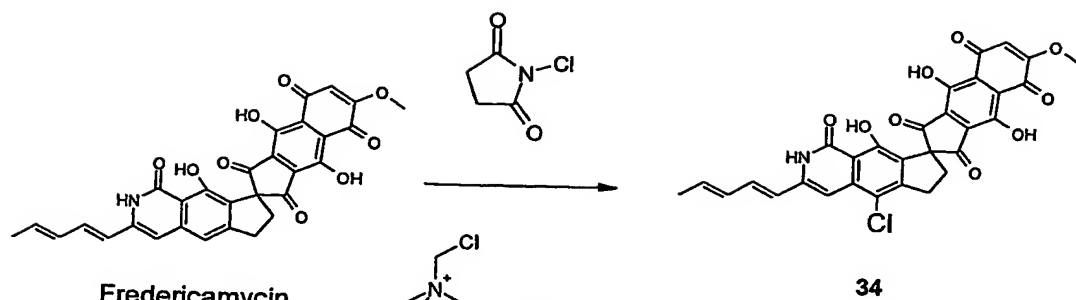
Schema 6



Hal: Br (14), I (15)

a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;

b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C

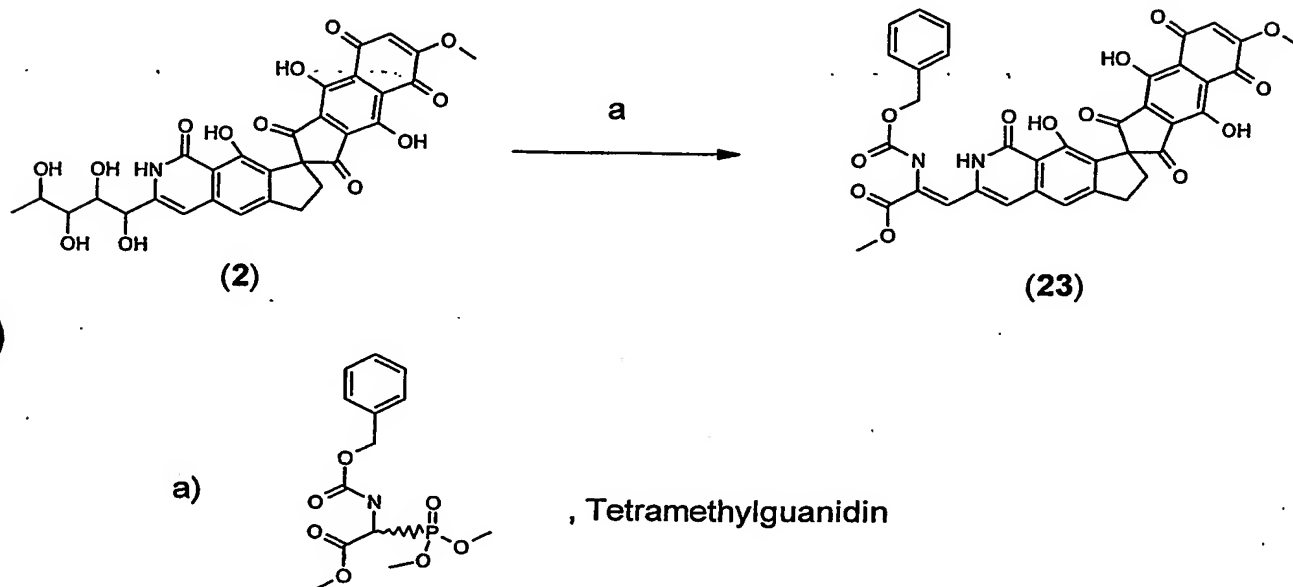


Br: (37)
I: (38)
Cl: (39)

Die beiden nachstehenden Fredericamycin Verbindungen (23) und (24) sind beides auch Vorstufen. (23) ist die Vorstufe für ein aminosäureverknüpftes Fredericamycinderivat.

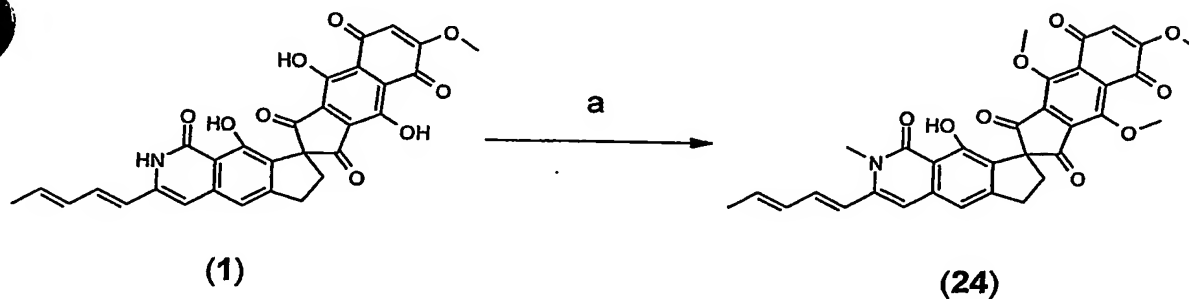
Die Herstellung von (23) ist auch als Beleg anzusehen, dass der Aldehyd (4) mit Phosphoryliden nach Wittig oder Wittig-Horner umgesetzt werden kann (s. Schema 7).

5 Schema 7



10 Die Verbindung (24) ist die Vorstufe eines N-Methylierten Fredericamycinderivates (Schema 8).

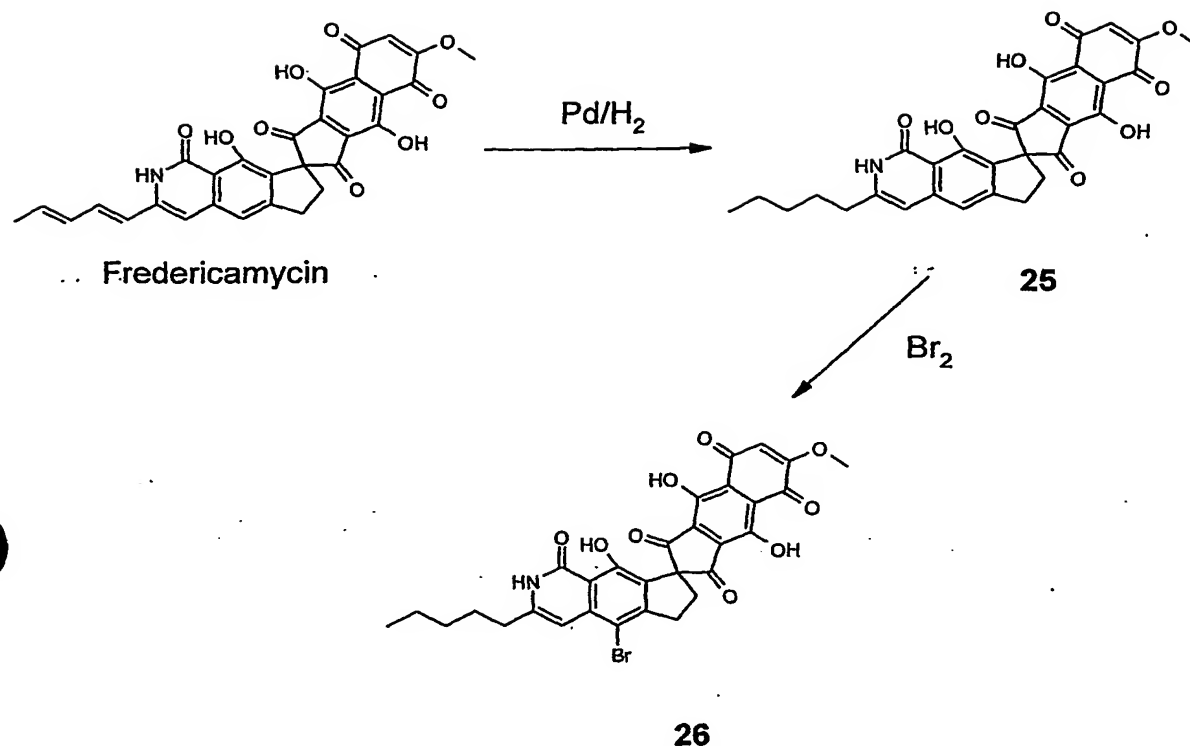
Schema 8



15 a) CH_3I , K_2CO_3 , DMF, RT

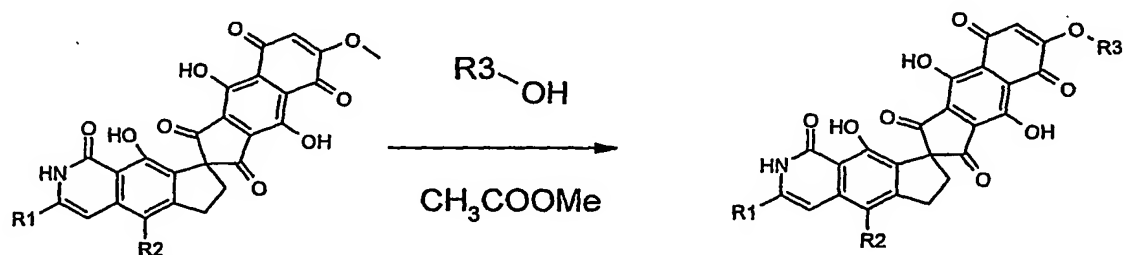
Fredericamycin kann durch Palladium/Wasserstoff nahezu quantitativ in das Tetrahydro Fredericamycin 25 umgewandelt und nach den oben beschriebenen Methoden kernhalogeniert z.B. zur Bromverbindung 26 umgesetzt werden (Schema 9):

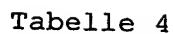
Schema 9

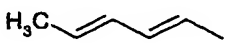
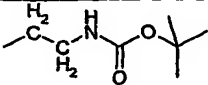
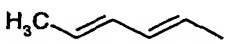
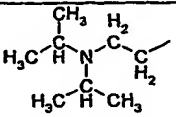
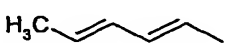
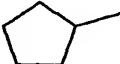
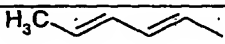
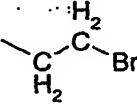


- 5 Überraschend wurde auch gefunden, dass sich die Methoxygruppierung im Fredericamycin und den erfindungsgemäßen Derivaten unter Alkali- und Erdalkaliacetat Katalyse durch Sauerstoff Nukleophile wie Alkohole oder Polyole austauschen lässt. Dabei können die Alkohole eine Vielzahl verschiedener Substituenten tragen (Tabelle 4).

Schema 10

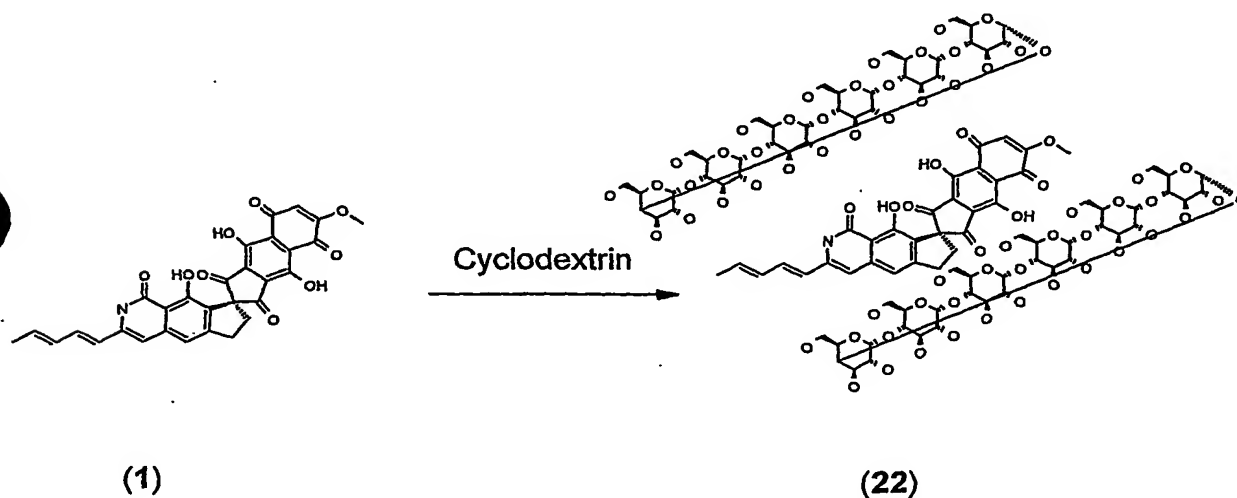


46

| | | | | | | |
|-----|---|---|---|-----|------------------|----|
| 253 |  | H |  | 500 | (M+H) 669 | 99 |
| 254 |  | H |  | 504 | (M+H) 653 | 48 |
| 255 |  | H |  | 504 | (M+H) 594 | 50 |
| 256 |  | H |  | 499 | (M+H) 632/634 | 99 |

Fredericamycin (1) bildet mit Polyzuckern wie α -Cyclodextrin
Einschlussverbindungen, wie (25), die gegenüber der Ausgangssubstanz
gut wasserlöslich sind.

Die Dextrineinschlussverbindungen bilden sich leicht, wenn man die
Komponenten im entsprechenden stöchiometrischen Verhältnis in einem
geeigneten Lösungsmittel wie DMSO mischt (s. Schema 11).



Beispiele

Beispiel 1

5 1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (2)

200mg (0.38 mmol) Fredericamycin A (1) werden in 30ml Dichlormethan
10 gelöst. Nach der Zugabe von 20ml Methanol und 4.4ml Wasser werden
350mg (2.6mmol) N-methylmorpholin-N-oxid eingetragen. Unter
kräftigem Rühren tropft man 0.2ml einer 2.5%igen Osmium(IV)oxid-
Lösung in t-Butanol zu. Man säuert mit die Reaktionsmischung mit 2-3
Tropfen Trifluoressigsäure an. Nach 48 stündigem Rühren ist die
1 Reaktion laut HPLC-Kontrolle (RP18, Acetonitril-Wasser
(0.2%Essigsäure) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter
kräftigem Rühren in 400ml Wasser eingetragen und der dunkelrote
kristalline Feststoff über einen Filter abgesaugt. Im HV trocknen.
Ausbeute: 195mg (87% d.Th.) dunkelrotes Pulver. ES⁻: M/e= 606.2
20 (M+-H), λ_{\max} : 504.0.

Beispiel 2

25 Tri-Kalium 1-deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3'-
,5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (3)

12.0mg (19.8 μ mol) Fredericamycin tetrol (2) werden unter
Stickstoffatmosphäre in 1.5ml absolutem Pyridin gelöst. Die Lösung
30 wird bei 0°C 30 Minuten lang mit Argon begast. Unter Argonatmosphäre
werden bei 0°C 5.94ml einer 0.01N KOH-Lösung auf einmal hinzudosiert.
Die Reaktionslösung färbt sich sofort intensiv türkisblau. Die
Reaktionsmischung wird noch 1 Stunde nachgerührt und anschließend
tiefgefroren und lyophilisiert. Ausbeute: 14.2mg (100%d. Th.).
35 Tiefblaue Kristallmasse.

Beispiel 3

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
5 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (4)

1.) 50mg (82.3 μ mol) Tetrahydroxy Fredericamycin (Tetrol (2))
werden in 4ml DMF gelöst. Unter kräftigem Rühren wird eine wässrige
Natriumjodat-Lösung (300mg NaIO₄ in 1ml Wasser) innerhalb einer
10 Stunde zugetropft. Nach 1h rühren bei Raumtemperatur wird mit 2
Tropfen Trifluoressigsäure versetzt. Nach weiteren 30 Minuten Rühren
wird die Reaktionslösung mit 3ml DMF verdünnt und anschließend mit
150mg NaIO₄ gelöst in 0.5ml Wasser versetzt.
Nach einer weiteren Stunde trägt man in 100ml Wasser ein. Man saugt
15 vom Niederschlag ab und trocknet im HV. Dunkelrotes Kristallpulver.
Ausbeute: 41mg (100% d.Th.). M/e= 501.3; UV_{max} : 504,0nm

2.) 109mg (179 μ mol) Fredericamycin tetrol (2) werden in 8ml
Pyridin gelöst. Zugabe von 180 μ l Wasser. In die Reaktionsmischung
20 werden 450mg (1.08mmol, 6eq) (Polystyrylmethyl)trimethylammonium
perjodat Harz zugegeben. Anschließend lässt man 12h bei RT rühren.
Man filtriert vom Harz ab, wäscht nach und engt zur Trockene ein.
Dunkelroter Rückstand. Ausbeute 89.9mg (100% d.Th.).
M/e=501.3; UV_{max}: 504.0nm

Beispiel 4

1-[2-oxo-2-((2E)-2-{[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',
,8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
30 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3yl]methylene)ethyl]-
dimethylamino trifluoroacetate (118)

20mg (39.9 μ mol) Fredericamycin Aldehyd (4) werden unter Argon in
1.5ml absolutem DMF gelöst. Zugabe von 9.1mg (47.9 μ mol, 1.2eq)
15 Acetylhydrazid-dimethylammoniumchlorid (Girard Reagenz D) und 20mg
Polyvinylpyridin (2% DVB). Die Mischung lässt man 2.5h rühren.
Anschließend werden 27mg (80 μ mol, 2.0eq) Aldehyd-Wang-Resin (Be-

legung 3.0 mmol/g) zugegeben und noch 1h nachgerührt. Anschließend wird vom Harz abfiltriert und das Harz noch 3x mit DMF nachgewaschen. Einengen im Hochvakuum. Der Rückstand wird in 1ml Tri-
fluoressigsäure gelöst und nach 10 Minuten zur Trockene eingengt.

Roter Feststoff; Ausbeute: 28.5mg (100%); ES⁺: M/e=601.3, UV_{max}: 504.0nm

Beispiel 5

1-[2-oxo-2-((2E)-2-{[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',-5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b] naphthalen-3-yl]methylene}hydrazino)-ethyl]pyridinium chloride (119)

15mg (29.9 µmol) Fredericamycin Aldehyd (4) werden in 3ml DMF gelöst.

Bei Raumtemperatur werden 7.5mg (40.0 µmol) Acethydrazinopyridiniumchlorid (Girard Reagenz P) gelöst in 75µl Wasser eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 1.5h bei Raumtemperatur gerührt wobei der Verlauf der Reaktion mittels HPLC kontrolliert wird. Nach dem Beenden fügt man solange Essigsäureethylester zur Reaktionsmischung, bis ein Niederschlag auszufallen beginnt. Man saugt nach vollendeter Kristallisation den roten Feststoff ab.

Ausbeute: 9.1mg (44% d.Th.). M/e=635.2; λ_{max} = 486.0

Beispiel 6

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime (122)

10mg (19.4µmol) Fredericamycinaldehyd (4) werden in 2ml DMF gelöst. Nach der Zugabe von 3.1mg (44.6 µmol) Hydroxylammoniumchlorid wird mit 3.2µl Pyridin versetzt. Man rührt 2h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde in 50ml Wasser

eingetragen und 3x mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und einengen hinterblieb ein tiefrotes amorphes Kristallpulver (hplc sauber).

5 Ausbeute: 7.4mg (72% d.Th.). ES^- : $M/e=516.1$; $\lambda_{max}=500.0nm$

Beispiel 7

10 (8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',-
2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime (8)

10mg (19.4 μmol) Fredericamycin aldehyd (4) werden in 2ml DMF gelöst. Nach der Zugabe von 3.4mg (40.7 μmol) O-methylhydroxylammoniumchlorid und 3.2 μl Pyridin lässt man die Reaktionsmischung 2h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trägt man in 100ml Wasser ein und saugt vom ausgefallenen roten Niederschlag ab (hplc sauber).

20 Ausbeute: 7.6mg (71% d.Th.). ES^+ : $M/e=531.2$; $\lambda_{max}=500.0nm$.

Beispiel 8

25 (8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-benzyloxime (9)

30 10mg (19.4 μmol) Fredericamycin aldehyd (3) werden in 2ml DMF gelöst. Nach der Zugabe von 6.4mg (43.2 μmol) O-benzylhydroxylammoniumchlorid und 3.2 μl Pyridin lässt man die Reaktionsmischung 2h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trägt man in 50ml Wasser ein und saugt vom ausgefallenen roten Niederschlag ab (hplc sauber).

35 Ausbeute: 6.8mg (57% d.Th.). ES^+ : $M/e=607.2$; $\lambda_{max}=504.0nm$.

Beispiel 9

1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoso 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
5 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene)amino)-β-
D-glucopyranose (10)

2.0mg (4.0 μmol). Fredericamycin aldehyd (4) wurden in 150 μl DMF
gelöst und mit 0.86mg (4.4 μmol) β-Aminooxy-D-glucopyranose
10 versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur und fügt 5mg (15.0 μmol) Aldehyd-Wang-resin (Belegung 3.0 mmol/g) zu. Nach
weiterem 3 stündigem Rühren filtriert man vom Harz ab, wäscht mit
DMF nach und engt im Hochvakuum zur Trockene ein.

15 Ausbeute: 2,7mg (99% d. Th.) rotes Pulver; ES⁻: M/e=678.1; λ_{max}
=504.0nm.

Beispiel 10

20 (8S)-4',9,9'-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-6'-methoxy-6,7-
dihydrospiro [[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8' (2H)-pentone (11)

30mg (49.4 μmol) Tetrahydroxy Fredericamycin (2) wurde in 2ml
25 Pyridin gelöst. Es wurden 20mg (93.0 μmol) Natriummetaperjodat
gelöst in 0.3ml Wasser hinzugegeben. Nach 4 stündigem Rühren
versetzt man mit 10mg (260 μmol) Natriumborhydrid. Nach 12 Stunden
wurde zur Trockene eingeengt und der Rückstand mittels präparativer
HPLC aufgetrennt.

30

Ausbeute: 2.6mg (13% d. Th.) rotes Pulver. ES⁻: M/e=503.2; λ_{max} =
504.0nm

Beispiel 11

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
5 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carboxylic acid (12)

15mg (29.9 μmol) Fredericamcin Aldehyd (4) werden in 1ml
Dichlormethan und 0.5ml t-Butanol gelöst. Zugabe von 250 μl 2,4-
Dimethylbuten. Unter Rühren bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus
10 6.0mg (53.1 μmol) Natriumchlorit (80%ig) und 5.1mg
Natriumhydrogenphosphat in 250 μl Wasser zugetropft.
Nach 2.5 Stunden wird nochmals eine Lösung aus 10.0mg (88.5 μmol)
Natrium-chlorit und 5mg Natriumdihydrogenphosphat in 200 μl Wasser
zugegeben. Nach insgesamt 4h wird auf Wasser gegeben und mit
Essigester extrahiert.

Das Rohgemisch wurde mittels präparativer HPLC (RP18, Acetonitril-
Wasser-Essigsäure) gereinigt. Rotes amorphes Pulver.

Ausbeute: 8.3mg (53.5% d.Th.). E^- : $M/e=516.1$; $\lambda_{\text{max}} = 504.0\text{nm}$.

Beispiel 12

Kalium (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
25 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carboxylate (13)

9.9mg (13.3 μmol) Fredéricamycin carbonsäure (12) werden unter
Stickstoff in 5ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur und unter
Sauerstoffausschluß werden unter kräftigem Rühren 1.27ml (12.7 μmol
30) einer wässrigen 0.01N KOH-Lösung eingetropft. Man rührt 15 Minuten
bei Raumtemperatur nach und engt im Hoch-
vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 7.40mg (100 d.Th.); E^- : $M/e= 516.1$; $\lambda_{\text{max}} = 504.0\text{nm}$

Beispiel 13

(8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (14)

20mg (37.1µmol) Fredericamycin (1) werden in 250µl DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 6.3mg (35.3 µmol) N-Bromsuccinimid in 250µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7mg (32% d.Th.) rote Kristallmasse. M/e = 616.1/618.1; $\lambda_{\max} = 486.0\text{nm}$

Beispiel 14

(8S)-5-iodo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (15)

84mg (158µmol) Fredericamycin (1) werden in 1.0 ml DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 33.0 mg (150.0 µmol) N-Jodsuccinimid in 500µl DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand (120mg (14) mit einem Gehalt von 80% durch präparative HPLC gereinigt (Gradient CH₃CN 50 -90% innerhalb 16min).

Ausbeute: 18mg (17% d.Th.) rote Kristallmasse. M/e = 665.0; $\lambda_{\max} = 484.0\text{nm}$

Beispiel 15

Methyl-2-([(benzyloxy) carbonyl]amino)-3-[(8S)-4',9.9.'-trihydroxy-6'-Methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalen]-3-yl]acrylate (23)

66mg (200µmol) 2-α-phosphonoglycintrimethylester werden unter Argon in 1ml absolutem Pyridin gelöst und bei 0°C mit 25µl 1,1,3,3-Tetramethylguanidin versetzt. Nach 40 Minuten fügt man bei 0°C 20mg (40µmol) Fredericamycin Aldehyd (4) hinzu. Nach 15 Minuten trägt man in 20ml 1M Essigsäure ein und extrahiert 3x mit Essigester. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (RP18, Acetonitril-Wasser) gereinigt.

15 Ausbeute: 10.0mg (36%d.Th.). M/e=706.4; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 16

(8S)-9-hydroxy-4',6',9'-trimethoxy-2-methyl-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (24)

10mg (15µmol) Fredericamycin (1) werden unter Schutzgas in 4ml absolutem DMF gelöst. Bei RT werden 400µl (4311µmol) Methyljodid und 81mg gepulvertes Kaliumcarbonat eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 20h bei RT gerührt und anschließend auf Wasser gegeben. Extrahieren mit Essigester und reinigen des Rückstandes mittels Chromatographie an Chloroform/Methanol 30/1 aufgetrennt.

Ausbeute: 4mg (37%d.Th.). Gelber Rückstand. M/e=582.3; λ_{\max} = 368.0nm.

Beispiel 17

Fredericamycin A 1:2 Komplex mit α -Cyclodextrin (22)

5 Eine 10mg Fredericamycin (0.025 mMol) werden zu einer Lösung von 50mg α -Cyclodextrin (0.050 mMol) in 500 μ l Dimethylsulfoxid gegeben. Die Lösung wird dann mit 5ml Wasser verdünnt.

~~Eine so hergestellte Stammlösung lässt sich beliebig mit Wasser verdünnen.~~

10

$$\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$$

Beispiel 18

15 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde(4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone (111)

20 5.00 mg (9.42 μ mol) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 μ l DMF sowie 25 μ l Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 1.30 mg (11.3 μ mol) 1-Amino-4-methyl-piperazin hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils äquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonylhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung im Hochvakuum.

25 200 μ l Pulver. Ausbeute: 5.4mg (91% d. Th.). M/e = 599 (M+H)⁺, λ_{\max} = 504.0nm.

Beispiel 19

30

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylhydrazone (123)

35

5.00 mg (9.42 μ mol) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 μ l DMF sowie 25 μ l Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 2.05mg (11.3 μ mol) 2-Hydrazino-2-imidazolin hydrobromid hinzu.

Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils 1äquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonyhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Vom Harz abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung.

Im Hochvakuum.

- 5 Rotes Pulver. Ausbeute: 3.9mg (67% d. Th.). $M/e = 584 (M+H)^+$, $\lambda_{max} = 504.0nm$.

Beispiel 20

- 10 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-{ (E) - [(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl) imino]methyl }-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]-isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8' (2H)-pentone (113)

- 15 5.00 mg (9.42 μmol) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 μl DMF sowie 25 μl Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 1.67 mg (11.3 μmol) N-Aminorhodanid hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils 1äquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonyhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und
20 einengen der Reaktionslösung.

Rotes Pulver. Ausbeute: 4.1mg (65% d. Th.). $M/e = 599 (M+H)^+$, $\lambda_{max} = 504.0nm$.

25 Beispiel 21

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde-O-(2-morpholin-4-ylethyl)oxime (27)

- 30 5.00 mg (9.42 μmol) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 μl DMF sowie 25 μl Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 2.47 mg (11.3 μmol) N-(Aminoxyethyl) morpholin dihydrochlorid hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils
35 1äquivalent Wang-Aldehyd Harz (3.1mg, 9.4 μmol , Belegung: 3.0mmol/g) sowie 1äquivalent Sulfonyhydrazid Harz (6.1mg, 9.4mMol, 1.5mmol) zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung im Hochvakuum.

Rotes Pulver. Ausbeute: 6.1mg (98% d. Th.). $M/e = 630$ $(M+H)^+$, $\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$.

5 **Beispiel 22**

(8S)-5-chloro-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (34)

10

300mg (556.6 μmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 10ml DMF gelöst und anschließend mit 75.0mg (556.6 μmol) N-Chlorsuccinimid versetzt. Die Reaktion rührt 5h bei 40°C. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 400ml Methanol/Wasser 1:1 eingetragen und der ausgefallenen rote Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 305mg (96% d.Th.) rote Kristallmasse. $M/e = 573/575$; $\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$

20

Beispiel 23

(8S)-5-fluoro-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (35)

25

300mg (92.8 μmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 5ml DMF gelöst und anschließend mit 33.0mg (93.5 μmol) 1-Chlormethyl-4-fluoro-1,4-diazoniacyclo[2.2.2]octan bis-(tetrafluoroborat)

30 Selectfluor® versetzt. Die Reaktion rührt 24h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 200ml Wasser eingetragen und mit Essigester extrahiert. Das Rohprodukt wurde nach dem Einengen durch präparative HPLC (RP18, Acetonitril-Wasser-Essigsäure) gereinigt.

35

Ausbeute: 7.1mg (14% d.Th.) rote Kristallmasse. $M/e = 557$; $\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$

Beispiel 24

1-Deoxy-5-C-[(8R)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',
,8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
5 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (36)

120mg (209 mmol) Chlorofredericamycin 34 werden in 25.0ml
Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 3.6ml Methanol und 0.8ml
Wasser werden 197mg (1.46mmol) N-methylmorpholin-N-oxid
10 eingetragen. Unter kräftigem Rühren tropft man 0.12ml einer 2.5%igen
Osmium(IV)oxid-Lösung in t-Butanol zu. Nach 27 stündigem Rühren ist
die Reaktion laut HPLC-Kontrolle (RP18, Acetonitril-Wasser
(0.2%Essigsäure) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter
kräftigem Rühren in 200ml Wasser eingetragen und der dunkelrote
kristalline Feststoff abgesaugt. Im HV trocknen.

Ausbeute: 101mg (75% d.Th.) dunkelrotes Pulver. M/e= 641/643, λ_{\max} :
504.0.

Beispiel 25

20

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-5-bromo-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphtalene]-3-carbaldehyde (37)

25 100mg (200µmol) Fredericamycinaldehyd werden unter Argon in 5ml DMF
gelöst. Anschließend wird mit 200µl einer 1M Bromlösung in DMF
ersetzt. Nach 1.5h rühren bei RT werden noch einmal 20µl Bromlösung
eingetragen. Die Reaktionsmischung ist laut HPLC nach insgesamt
3.5h vollständig.

30 In 150ml Wasser eintragen und mit Dichlormethan ausschütteln.

Ausbeute: 96mg (83% d.Th.) dunkelrotes Pulver. M/e= 579/581, λ_{\max} :
504.0.

35

Beispiel 26

1,2,3,4-Tetrahydro-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-
penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
5 cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (26)

8.0mg (0.0128mmol) 1,2,3,4-Tetrahydrofredericamycin 25 werden unter
Stickstoff in 1ml absolutem DMF gelöst. Zu der Lösung tropft man bei
Raumtemperatur eine Lösung von 2.3mg (0.0128mmol) Brom in 0.25ml DMF
10 zu. Man rührt bei Raumtemperatur über 24h. Das Reaktionsgemisch wird
im Hochvakuum zur Hälfte eingengt und anschließend auf 100ml Wasser
gegeben. Man saugt vom ausgefallenen Niederschlag ab und trocknet im
Vakuum.

1 rotes Kristallpulver 8.1mg (88%d.Th.) m/e: 621/623; λ_{\max} : 499nm.

Beispiel 27

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-benzylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-
20 6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

20mg (37.1 μ mol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst
und anschließend bei Raumtemperatur mit 4.76mg (44.50 μ mol)
25 Benzylamin versetzt. Nach 3h hat sich laut HPLC (RP18,
Acetonitril/Wasser) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man
engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.
Rote Kristallmasse Ausbeute: 23mg (100%). M/e=615.3 (M+H),
 λ_{\max} =492nm

30

Beispiel 28

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-benzylamino-3-[(1E,3E)-penta-
1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
35 cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

5.0mg (8.71 μ mol) 5-Chlor Fredericamycin wird unter Argon in 1ml
DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.12mg

(10.45µmol) Benzylamin versetzt. Nach 29h engt man die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.
Rote Kristallmasse Ausbeute: 5mg (89%). M/e=649.1 (M+H),
λ_{max}=492nm

5

Beispiel 28

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-ethanolamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
10 cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.36mg (22.3µmol) Ethanolamin versetzt. Nach 3h hat sich laut HPLC (RP18, Acetonitril/Wasser) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.
Rote Kristallmasse Ausbeute: 9mg (85%). M/e=569.3 (M+H),
λ_{max}=500nm

20 Beispiel 29

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(4-piperidylmethylamino)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

25

10mg (18.6µmol) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.7µl (22.3µmol) 4-Aminomethylpiperidin versetzt. Nach 24h engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.
30 Rote Kristallmasse Ausbeute: 11mg (99%). M/e=622.3 (M+H),
λ_{max}=492nm

Beispiel 100 - 242

In analoger Weise wie Beispiel 7, 8, 9, 10, 18, 19 und 20 können die
35 Verbindungen 100 - 242, hergestellt werden:

Beispiel 100

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydepipridin-2-yl-hydrazone 100

5

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=593.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 101

10 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-
6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-
naphthalene]-3-carbaldehyde [4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-
yl]hydrazone 101

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=562.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 102

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]pyridyl-3-carbohydrazide 102

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=621.1; λ_{\max} = 492.0nm

20

Beispiel 103

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]isonicotinohydrazide 103

25 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=621.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 104

30 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-
6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-
naphthalene]-3-carbaldehyde-1,2,4-triazole-4-ylhydrazone 104

Ausbeute: (80% d.Th.). MS: M/e=568.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 105

35 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-
6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-
naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylhydrazone 105

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=584.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 106

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-furohydrazide 106

5 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=610.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 107

10 4-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide 107

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=635.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 108

15 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydethiosemicarbazone 108

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=558.0; λ_{\max} = 492.0nm

20 Beispiel 109

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]thiophene-2-carbohydrazide 109

25 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=626.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 110

30 2-(1H-indol-3-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 110

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=673.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 111

35 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone 111

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=599.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 112

2-oxo-2-[(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
5 pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-
hydrazino}acetamide 112

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=587.1; λ_{\max} = 492.0nm

10 **Beispiel 113**

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(E)-[(4-oxo-2-thioxo-1,3-
thiazolidin-3-yl)imino]methyl]-6,7-dihydrospiro[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'-(2H)-pentone 113

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=632.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 114

{(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetonitrile 114

20 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=583.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 115

2-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
25 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-
benzohydrazide 115

Ausbeute: (70% d.Th.). MS: M/e=635.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 116

30 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-
6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-
naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-morpholin-4-yl-ethyl)oxime 116

Ausbeute: (85% d.Th.). MS: M/e=630.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 117

(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazinecarboximidamide 117

5 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=558.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 118

2-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-
10 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 118

Ausbeute: (85% d.Th.). MS: M/e=601.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 119

15 1-[2-oxo-2-((2E)-2-[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen-3-yl)methylene]hydrazino)ethyl]pyridinium chloride 119

Ausbeute: (85% d.Th.). MS: M/e=635.1; λ_{\max} = 492.0nm

20

Beispiel 120

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime 120

25 Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=531.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 121

30 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-benzyloxime 121

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=607.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 122

35 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime 122

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=517.1; λ_{\max} = 482.0nm

Beispiel 123

1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene)amino)-β-

5 D-glucopyranose 123

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=679.1; λ_{max}= 500.0nm

Beispiel 124

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',-
10 6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-
naphthalene]-3-carbaldehyde-phenylsemicarbazone 124

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=635.1; λ_{max}= 492.0nm

Beispiel 125

15 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydesemicarbazone 125

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=559.1; λ_{max}= 492.0nm

20 Beispiel 126

2-piperidino-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',-
5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-
acetohydrazide 126

25 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=641.1; λ_{max}= 492.0nm

Beispiel 127

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',-
6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-
30 naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-chlorobenzyl)oxime 127

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=641.1; λ_{max}= 492.0nm

Beispiel 128

35 N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-(2-methyl-1,3-thiazole-
4yl)-carbohydrazide 128

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=641.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 129

2-(1H-imidazol-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-
5 1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta-[b]naphthalen]-3-
yl)methylene]acetohydrazide 129

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=624.1; λ_{\max} = 500.0nm

10 Beispiel 130

2-(acetylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-
1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 130

15 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=615.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 131

2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-
1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-
20 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-
yl)methylene]acetohydrazide 131

Ausbeute: (50% d.Th.). MS: M/e=656.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 132

25 2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',-
'8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-
acetohydrazide 132

Ausbeute: (60% d.Th.). MS: M/e=643.1; λ_{\max} = 492.0nm

30

Beispiel 133

2-(methylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-
1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
35 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 133

Ausbeute: (70% d.Th.). MS: M/e=587.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 134

2-[isopropyl(methyl)amino]-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 134

Ausbeute: (70% d.Th.). MS: M/e=629.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 135

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime 135

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=588.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 136

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(4-(3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl]oxime 136

Ausbeute: (85% d.Th.). MS: M/e=753.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 137

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(dimethylamino)propyl]oxime 137

Ausbeute: (70% d.Th.). MS: M/e=602.1; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 138

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydepipridin-2-yl-hydrazone 138

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=627.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 139

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde [4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]hydrazone 139

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=696.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 140

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
5 pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta
g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]pyridyl-
3-carbohydrazide 140

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=655.0; λ_{\max} = 500.0nm

10 Beispiel 141

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta [g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl) methylene]-
isonicotinohydrazide 141

15 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=655.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 142

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
20 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-1,2,4-triazole-4-
ylhydrazone 142

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=602.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 143

25 (8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-
ylhydrazone 143

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=618.01; λ_{\max} = 500.0nm

30

Beispiel 144

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-
35 furohydrazide 144

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=644.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 145

(8S)-5-chloro-4-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-tahydrospiro[cyclopenta-
[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-

5 benzohydrazide 145

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=669.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 146

10 (8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydethiosemicarbazone 146

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=609.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 147

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[
g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]thiophene-2-carbohydrazide 147

20 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=660.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 148

25 (8S)-5-chloro-2-(1H-indol-3-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 148

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=707.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 149

30 (8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde(4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone 149

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=633.1; λ_{\max} = 500.0nm

35 Beispiel 150

(8S)-5-chloro-2-oxo-2-{(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetamide 150

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=621.0; λ_{\max} = 500.0nm

5 Beispiel 151

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-{(E)-[(4-oxo-2-thioxo-
1,3-thiazolidin-3-yl)imino]methyl}-6,7-dihydrospiro[g]isoquinoline-
8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8' (2H)-pentone 151

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=665.3; λ_{\max} = 500.0nm

10

Beispiel 152

(8S)-5-chloro-{(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetonitrile 152

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=617.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 153

20. (8S)-5-chloro-2-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-
1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-
yl)methylene]benzohydrazide 153

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=669.1; λ_{\max} = 500.0nm

25 Beispiel 154

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-morpholin-4-yl-
ethyl)oxime 154

30 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=664.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 155

35 (8S)-5-chloro-(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta
g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)
methylene]hydrazinecarboximidamide 155

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=592.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 156

(8S)-5-chloro-2-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

5 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 156

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=635.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 157

10 (8S)-5-chloro-1-[2-oxo-2-((2E)-2-{[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen-3-yl)methylene]hydrazino)ethyl]pyridinium chloride 157

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=669.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 158

(8S)-5-chloro--4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]-isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime 158

20 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=565.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 159

25 (8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-O-benzyloxime 159

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=641.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 160

30 (8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime 160

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=551.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 161

35 (8S)-5-chloro-1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-

[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene}amino)- β -D-glucopyranose 161

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=713.1; λ_{\max} = 500.0nm

5 Beispiel 162

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-phenylsemicarbazone 162

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=669.0; λ_{\max} = 500.0nm

10

Beispiel 163

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydesemicarbazone 163

15 Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=593.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 164

(8S)-5-chloro-2-piperidino-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 164

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=675.1; λ_{\max} = 500.0nm

20

Beispiel 165

25 (8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde

O-(3-chlorobenzyl)oxime 165

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=675.0; λ_{\max} = 500.0nm

30

Beispiel 166

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

35 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-methyl-1,3-thiazole-4-yl-carbohydrazide 166

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=675.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 167

(8S)-5-chloro-2-(1H-imidazol-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 167

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=658.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 168

(8S)-5-chloro-2-(acetyl-amino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 168

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=649.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 169

(8S)-5-chloro-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 169

Ausbeute: (60% d.Th.). MS: M/e=690.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 170

(8S)-5-chloro-2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 170

Ausbeute: (60% d.Th.). MS: M/e=677.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 171

(8S)-5-chloro-2-(methylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 171

Ausbeute: (70% d.Th.). MS: M/e=621.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 172

(8S)-5-chloro-2-[isopropyl(methyl)amino]-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 172

Ausbeute: (70% d.Th.). MS: M/e=663.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 173

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-(dimethylamino)ethyl]-oxime 173

Ausbeute: (60% d.Th.). MS: M/e=622.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 174

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(4-(3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl]oxime 174

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=787.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 175

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(dimethylamino)propyl]oxime 175

Ausbeute: (75% d.Th.). MS: M/e=636.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 176

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydepiperidin-2-yl-hydrazone 176

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=670.9; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 177

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde

5 [4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]hydrazone 177

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=739.9 λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 178

10 (8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta [g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]pyridyl-3-carbohydrazide 178

Ausbeute: (90 d.Th.). MS: M/e=699.0 λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 179

15 (8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]isonicotinohydrazide 179

20 Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=699.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 180

25 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-1,2,4-triazole-4-ylhydrazone 180

Ausbeute: (70% d.Th.). MS: M/e=645.9; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 181

30 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylhydrazone 181

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=662.0; λ_{\max} = 492.0nm

35

Beispiel 182

(8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro

5 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-furohydrazide 182

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=688.9; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 183

10 (8S)-5-bromo-4-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-

tahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide 183

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=713.0; λ_{\max} = 500.0nm

15 Beispiel 184

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydethiosemicarbazone 184

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=653.0; λ_{\max} = 500.0nm

20

Beispiel 185

(8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro

25 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]thiophene-2-carbohydrazide 185

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=704.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 186

30 (8S)-5-bromo-2-(1H-indol-3-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro

[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 186

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=751.1; λ_{\max} = 500.0nm

35 Beispiel 187

cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone 187

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=677.1; λ_{\max} = 500.0nm

5 Beispiel 188

(8S)-5-bromo-2-oxo-2-{ (2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetamide 188

10 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=665.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 189

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-{ (E)-[(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)imino]methyl}-6,7-dihydrospiro[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8' (2H)-pentone 189

✓ Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=709.9; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 190

20 (8S)-5-bromo-{ (2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetonitrile 190

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=661.0; λ_{\max} = 500.0nm

25 Beispiel 191

(8S)-5-bromo-2-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide 191

30 Ausbeute: (70% d.Th.). MS: M/e=713.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 192

35 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-morpholin-4-yl]-

Beispiel 193

(8S)-5-bromo-(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro

[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-

5 yl)methylene]hydrazinecarboximidamide 193

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=636.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 194

(8S)-5-bromo-2-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-

10 methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 194

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=679.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 195

(8S)-5-bromo-1-[2-oxo-2-((2E)-2-[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-

methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]

naphthalen-3-yl)methylene]hydrazino)ethyl]pyridinium chloride 195

20 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=713.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 196

(8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-

1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

25 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime 196

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=609.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 197

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-

30 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-O-benzyloxime 197

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=685.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 198

35 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=595.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 199

5 (8S)-5-bromo-1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene)amino)- β -D-glucopyranose 199

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=757.0; λ_{\max} = 500.0nm

10 Beispiel 200

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-phenylsemicarbazone 200

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=713.0; λ_{\max} = 500.0nm

15 Beispiel 201

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydesemicarbazone 201

20 Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=637.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 202

25 (8S)-5-bromo-2-piperidino-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 202

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=719.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 203

30 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-chlorobenzyl)oxime 203

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=718.0; λ_{\max} = 492.0nm

35 Beispiel 204

octahydrospiro

[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-methyl-1,3-thiazole-4-yl-carbohydrazide 204

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=718.9; λ_{\max} = 492.0nm

5 Beispiel 205

(8S)-5-bromo-2-(1H-imidazol-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 205

10 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=702.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 206

(8S)-5-bromo-2-(acetyl-amino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 206

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=693.0; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 207

20 (8S)-5-bromo-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 207

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=734.1; λ_{\max} = 500.0nm

25

Beispiel 208

(8S)-5-bromo-2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

30 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 208

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=721.1; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 209

35 (8S)-5-bromo-2-(methylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=665.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 210

5 (8S)-5-bromo-2-[isopropyl(methyl)amino]-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 210

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=707.0; λ_{\max} = 500.0nm

10 Beispiel 211

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde

O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime 211

15 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=666.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 212

20 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde

O-[3-(4-(3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl]oxime 212

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=831.0; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 213

25 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-

(dimethylamino)propyl]oxime 213

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=680.0; λ_{\max} = 492.0nm

30

Beispiel 214

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-isopropylloxime 214

35 Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=559.2; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 215

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2-,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-n-hexyloxime 215

5 Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=601.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 216

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2-,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(4-fluorobenzyl)oxime 216

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=625.2; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 217

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2-,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(4-chlorobenzyl)oxime 217

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=641.2; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 218

20 (8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2-,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-fluorobenzyl)oxime 218

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=625.3; λ_{\max} = 500.0nm

25 Beispiel 219

(8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-isopropyloxime 219

Ausbeute: (80% d.Th.). MS: M/e=593.2; λ_{\max} = 500.0nm

30

Beispiel 220

(8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-

35 carbaldehyde O-n-hexyloxime 220

Beispiel 221

(8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
5 carbaldehyde O-(4-fluorobenzyl)oxime 221

Ausbeute: (85% d.Th.). MS: M/e=659.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 222

10 (8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-(4-chlorobenzyl)oxime 222

Ausbeute: (80% d.Th.). MS: M/e=675.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 223

(8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-(3-fluorobenzyl)oxime 223

20 Ausbeute: (80% d.Th.). MS: M/e=659.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 224

(8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
25 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-isopropyloxime 224

Ausbeute: (90% d.Th.). MS: M/e=639.3; λ_{\max} = 492.0nm

30 Beispiel 225

[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-n-hexyloxime 225

35 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=679.3; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 226

(8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
5 carbaldehyde O-(4-fluorobenzyl)oxime 226

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=703.3; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 227

10 (8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-(4-chlorobenzyl)oxime 227

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=719.3; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 228

15 (8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-(3-fluorobenzyl)oxime 228

20 Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=705.3; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 229

25 (8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-isopropylloxime 229

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=685.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 230

30 (8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-n-hexyloxime 230

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=727.4; λ_{\max} = 500.0nm

35

Beispiel 231

(8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
5 carbaldehyde O-(4-fluorobenzyl)oxime 231

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=751.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 232

10 (8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-(4-chlorobenzyl)oxime 232

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=767.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 233

(8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-(3-fluorobenzyl)oxime 233

20 Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=751.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 234

(8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
25 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
carbaldehyde O-benzylloxime 234

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=733.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 235

30 (8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde
O-[2-morpholin-4-yl-ethyl)oxime 235

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=756.3; λ_{\max} = 500.0nm

35

Beispiel 236

(8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-
5 carbaldehyde O-methyloxime 236

Ausbeute: (95% d.Th.). MS: M/e=657.3; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 237

10 (8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-chlorobenzyl)oxime 237

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=767.3; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 238

(8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde
O-[3-(4-(3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl]oxime 238

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=879.4; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 239

(8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime 239

25 Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=643.3; λ_{\max} = 492.0nm

Beispiel 240

30 (8S)-5-iodo-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-
6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 240

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=782.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 241

35 (8S)-5-iodo-2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-
methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 241

Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=782.3; λ_{\max} = 500.0nm

5 Beispiel 242

(8S)-5-iodo-2-oxo-2-[(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-
1,1',3',5',8'-penta-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-
yl)methylene]hydrazino]acetamide 242

10 Ausbeute: (99% d.Th.). MS: M/e=713.3; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 243

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-ethoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-
dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'-(2H)-pentone (243)

5mg (0.0095mmol) Fredericamycin (1) werden in 2.0ml Ethanol
suspendiert. Unter N₂-Atmosphäre werden 90mg Natriumacetat
hinzugefügt und unter Rückfluss gekocht. Nach wenigen Minuten geht
die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Nach 24h lässt man
20 abkühlen, gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1%
CF₃COOH) aus. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein
chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.0mg (97%.d.Th.); MS: 554 (M+H)+; λ_{\max} = 504.0nm

25 Beispiel 244

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-n-butoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-
6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'-(2H)-pentone (244)

6mg (0.0114mmol) Fredericamycin (1) werden in 3.0ml n-Butanol
suspendiert. Unter N₂-Atmosphäre werden 50mg Kaliumacetat
hinzugefügt und auf 100°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die
Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man lässt 1h bei dieser
Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit
Essigester (0.1% CF₃COOH) aus. Nach dem trocknen und einengen
35 hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 6.2mg (96%.d.Th.); MS: 582 (M)+; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 245

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-isopropoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (245)

- 5 5mg (0.0095mmol) Fredericamycin (1) werden in 3.0ml n-Propanol suspendiert. Unter N₂-Atmosphäre werden 50mg Kaliumacetat (wasserfrei) hinzugefügt und auf 80°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man lässt 48h bei dieser Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und
- 10 schüttelt mit Essigester (0.1% CF₃COOH) aus. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 3.7mg (70%.d.Th.); MS: 568 (M+H)+; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 246

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(2-dimethylaminoethoxy)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (246)

- 20 6.1mg (0.01159mmol) Fredericamycin (1) werden in 3.5ml N,N-Dimethylaminoethanol suspendiert. Unter N₂-Atmosphäre werden 52mg Kaliumacetat (wasserfrei) hinzugefügt und auf 80°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man lässt 1.5h bei dieser Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1% CF₃COOH) aus. Nach dem
- 25 trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 2.4mg (36%.d.Th.); MS: 597 (M+H)+; λ_{\max} = 504.0nm

Beispiel 247

- 30 (8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-ethoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (247)

- 10.0mg (0.019mmol) Bromo Fredericamycin (14) werden in 3.0ml Ethanol suspendiert. Unter N₂-Atmosphäre werden 50mg Kaliumacetat
- 35 (wasserfrei) hinzugefügt und auf 80°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man lässt 48h bei dieser Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1% CF₃COOH) aus. Nach dem trocknen und

einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 7.2mg (71%.d.Th.); MS: 632/634 (M+H)+; λ_{\max} = 504.0nm

5 Beispiel 248

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-allyloxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (248)

9.6mg (0.01824mmol) Fredericamycin (1) werden in 3.0ml Allylalkohol
10 suspendiert. Unter N₂-Atmosphäre werden 58mg Kaliumacetat (wasserfrei) hinzugefügt und auf 70°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man belässt 2.5h bei dieser Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1% CF₃COOH) aus. Nach dem trocknen und
15 einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 9.2mg (91%.d.Th.); MS: 566 (M+H)+; λ_{\max} = 500.0nm

20 Die Verbindungen 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255 wurden analog den Vorschriften 244 - 248 hergestellt.

Beispiel 249

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(2-hydroxyethoxy)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-
25 dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (249)

Ausbeute: 5.2mg (52%.d.Th.); MS: 569 (M)+; λ_{\max} = 499.0nm

Beispiel 250

30 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-benzyloxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (250)

Ausbeute: 10.2mg (99%.d.Th.); MS: 616 (M+H)+; λ_{\max} = 504.0nm

35 Beispiel 251

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-cyclopropylmethoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (251)

Ausbeute: 12.9mg (99%.d.Th.); MS: 580 (M)+; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 252

1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-ethoxy-1,1',3',5',8'-
5 pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta
[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (252)

Ausbeute: 2.0mg (20%.d.Th.); MS: 622 (M+H)+; λ_{\max} = 499.0nm

Beispiel 253

10 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(2-t-butoxycarbonylaminoethoxy)-3-
[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro [cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone
(251)

15 Ausbeute: 12.9mg (99%.d.Th.); MS: 669 (M)+; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 254

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(2-N,N-diisopropylaminoethoxy)-3-
[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro [cyclopenta[g]-
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone
20 (254)

Ausbeute: 5.8mg (48%.d.Th.); MS: 653 (M+H)+; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 255

1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-ethoxy-1,1',3',5',8'-
25 pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta
[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (255)

Ausbeute: 5.5mg (50%.d.Th.); MS: 594 (M+H)+; λ_{\max} = 500.0nm

Beispiel 256

30 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(2-bromethoxy)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (256)

10.6mg (0.02014mmol) Fredericamycin (1) werden in 2.0ml Bromethanol
suspendiert. Unter N₂-Atmosphäre werden 150mg Kaliumacetat

35 (wasserfrei) hinzugefügt und auf 120°C erwärmt. Nach wenigen Minuten
geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Nach 12h weitere
Zugabe von 150mg Kaliumacetat. Man belässt noch einmal 12h bei dieser

Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1% CF₃COOH) aus. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 11.5mg (99%.d.Th.); MS: 632/634 (M+H)+; λ_{max} = 499.0nm

5

Beispiel A

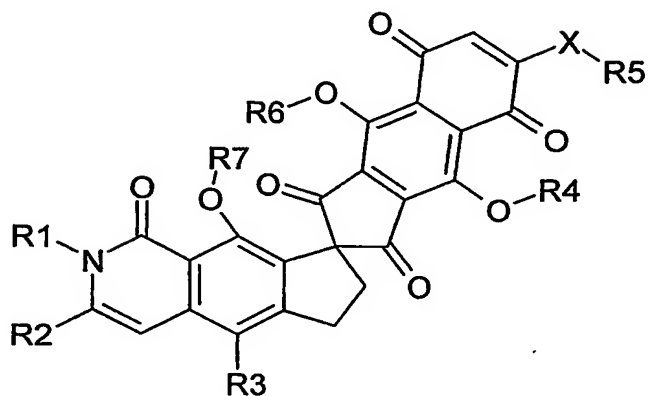
Wasserlöslichkeit der Fredericamycin-Derivate

Die Wasserlöslichkeit der verschiedenen Fredericamycin-Derivate kann
10 in 0.9 %iger NaCl-Lösung mit einem pH-wert von 7 bestimmt werden.

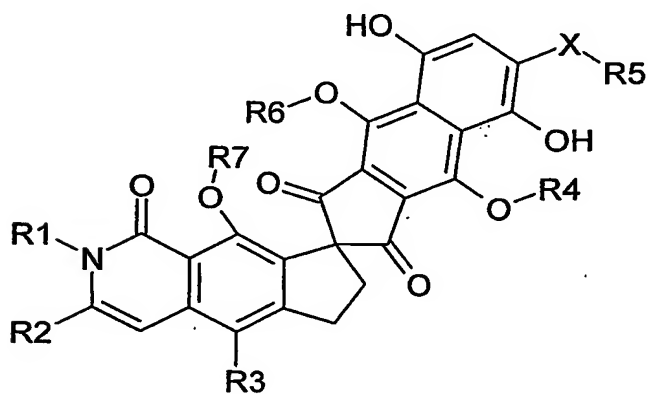
Die Verbindungen (22) und (3) sind sehr gut löslich. Die Verbindung
(6) ist gut löslich und die Verbindungen (2), (10) und (13) sind
löslich. Die Verbindungen (5), (7), (11) und (12) sind ausreichend
15 und deutlich besser löslich als Fredericamycin (Verbindung (1)).

Ansprüche

1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

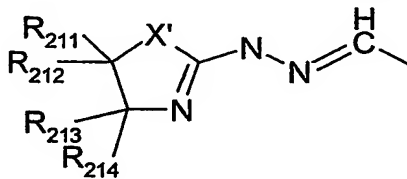
H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl,

C₁-C₁₄-Alkyl, C₂-C₁₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-

Heterocycloalkyl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁, NH₂, NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), (CH₂)_rCH₂NHCOR₂₁,

(CH₂)_rCH₂OCOR₅₁, (CH₂)_rCH₂NHCSR₂₁, (CH₂)_rCH₂S(O)_nR₂₁ mit n = 0, 1, 2, (CH₂)_rCH₂SCOR₂₁, (CH₂)_rCH₂OSO₂-R₂₁, (CH₂)_rCHO, (CH₂)_rCH=NOH, (CH₂)_rCH(OH)R₂₁, -(CH₂)_rCH=NOR₂₁,

$(CH_2)_rCH=NOCOR_{21}$, $(CH_2)_rCH=NOCH_2CONR_{21}R_{22}$,
 $(CH_2)_rCH=NOCH(CH_3)CONR_{21}R_{22}$, $-(CH_2)_rCH=NOC(CH_3)_2CONR_{21}R_{22}$,
 $(CH_2)_rCH=N-NHCO-R_{23}$, $(CH_2)_rCH=N-NHC(O)NH-R_{23}$,
 $(CH_2)_rCH=N-NHC(S)NH-R_{23}$, $(CH_2)_rCH=N-NHC(NH)NH-R_{23}$,
 $(CH_2)_rCH=N-NHC(NH)-R_{23}$, $(CH_2)_rCH=N-NHCO-CH_2NHCOR_{21}$,
 $(CH_2)_rCH=N-O-CH_2NHCOR_{21}$, $(CH_2)_rCH=N-NHCS-R_{23}$,
 $(CH_2)_rCH=CR_{24}R_{25}$ (trans oder cis), $(CH_2)_rCOOH$,
 $(CH_2)_rCOOR_{21}$, $(CH_2)_rCONR_{21}R_{22}$, $-(CH_2)_rCH=NR_{21}$,



$(CH_2)_rCH=N-NR_{21}R_{22}$, , und der

$(CH_2)_r$ -kettenverlängerte Rest

$(CH_2)_rCH=N-N-(C_3NX'R_{211}R_{212}R_{213}R_{214})$ (mit $X' = NR_{215}$, O, S
 und R_{211} , R_{212} , R_{213} , R_{214} , R_{215} unabhängig voneinander H
 oder C_1 - C_6 -Alkyl), $-(CH_2)_rCH=N-NHSO_2$ -Aryl,
 $-(CH_2)_rCH=N-NHSO_2$ -Heteroaryl, mit $r = 0, 1, 2, 3, 4, 5$,
 bevorzugt 0,

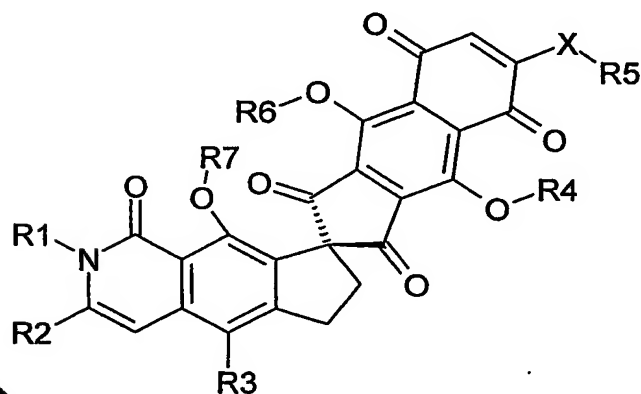
R_{21} , R_{22} unabhängig voneinander H, C_1 - C_{14} -Alkyl, C_1 - C_{14} -Alkanoyl, C_1 -
 C_6 -Alkylhydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylamino, C_1 - C_6 -
 Alkylamino- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkylamino-di- C_1 - C_6 -Alkyl,
 Cycloalkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C_1 -
 C_4 -Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Aryl,
 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Heteroaryl,
 Cycloalkanoyl, C_1 - C_4 -Alkanoyl-Cycloalkyl,
 Heterocycloalkanoyl, C_1 - C_4 -Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C_1 -
 C_4 -Alkanoyl-Aryl, C_1 - C_4 -Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an
 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B.
 Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),
 R_{23} unabhängig von R_{21} , die selben Bedeutungen wie R_{21} oder
 CH_2 pyridinium-salze, CH_2 tri- C_1 - C_6 -alkylammonium-salze,
 $CONH_2$, $CSNH_2$, CN , CH_2CN ,

- R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21
- R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH₃, COOH, COOR21, CONR21R22, NH₂, NHCOR21
- 5 R24,R25 zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,
- R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO₂, NH₂, NHR31, NR31R32, NHCHO, NHCOR31, NHCOCF₃, CH₃-mHal_m (mit Hal = Cl, F, insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- 10 R31,R32 unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,
- R5 H, C₁-C₂₀-Alkyl, Cycloalkyl, C₂-C₂₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyle C₁-C₄-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR51, NH₂, NHR51, NR51R52, SH, SR51), (CH₂)_sCH₂NHCOR51, (CH₂)_sCH₂NHCSR51, (CH₂)_sCH₂S(O)_nR51 mit n=0,1,2, (CH₂)_sCH₂SCOR51, (CH₂)_sCH₂OCOR51, (CH₂)_sCH₂OSO₂-R51, (CH₂)_sCH(OH)R51, (CH₂)_sCOOH, (CH₂)_sCOOR51, (CH₂)_sCONR51R52, mit s = 0,1,2,3,4,5, bevorzugt 0, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose), wobei die Monozuckerreste wie Aldopentosen, Aldohehexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose) bevorzugt sind, mit R51, R52 die unabhängig voneinander die Bedeutungen von R21 R22 annehmen können,
- 20
- 25
- 30
- 35
- R4,R6,R7 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41
- R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

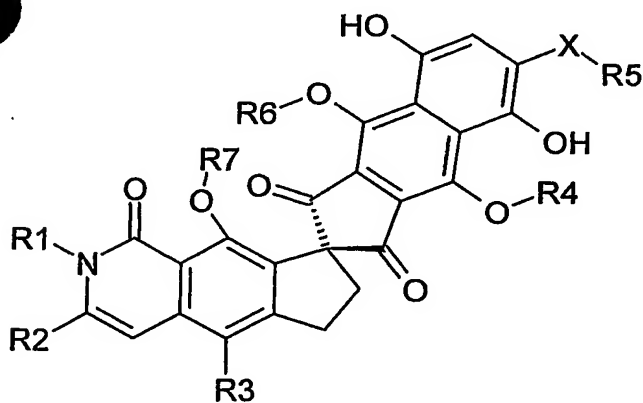
X O, S, NH
 oder X-R5 zusammen gleich H,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch
 5 verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste
 außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung
 nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C₁-C₆-Alkyl,
 R2: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und
 unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C₁-C₆-
 10 Alkyl, Aryl, und R7 H, C₁-C₆-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2:
 Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6
 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die
 Stereochemie von Formel II a oder II b ..



II a



IIb

3. Verbindungen der Formel I a, I b, II a, II b gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R bis auf R₂, die oben angegebenen Bedeutungen haben und deren R₂ gegenüber R₂ gleich CH=CH-CH=CH-CH₃ die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste

5 mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

10 4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R₃ F, Cl, Br, I, OH, OR₃₁, NO₂, NH₂, NHR₃₁, NR₃₁R₃₂, NHCHO, NHCOR₃₁, NHCOCF₃, CH_{3-m}Hal_m (mit Hal = Cl, F, und m = 1, 2, 3), OCOR₃₁ bedeutet.

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R₃

(CH₂)_rCHO, (CH₂)_rCH=NOH, -(CH₂)_rCH=NOR₂₁, (CH₂)_rCH=NOCOR₂₁,

(CH₂)_rCH=NOCH₂CONR₂₁R₂₂, (CH₂)_rCH=NOCH(CH₃)CONR₂₁R₂₂,

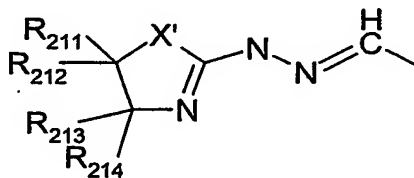
(CH₂)_rCH=NOC(CH₃)₂CONR₂₁R₂₂, (CH₂)_rCH=N-NHCO-R₂₃,

(CH₂)_rCH=N-NHC(O)NH-R₂₃, (CH₂)_rCH=N-NHC(S)NH-R₂₃,

(CH₂)_rCH=N-NHC(NH)NH-R₂₃, (CH₂)_rCH=N-NHC(NH)-R₂₃,

20 (CH₂)_rCH=N-NHCO-CH₂NHCOR₂₁, (CH₂)_rCH=N-O-CH₂NHCOR₂₁,

(CH₂)_rCH=N-NHCS-R₂₃, (CH₂)_rCH=CR₂₄R₂₅ (trans oder cis),



(CH₂)_rCH=NR₂₁, (CH₂)_rCH=N-NR₂₁R₂₂,

(CH₂)_r-kettenverlängerte Rest (CH₂)_rCH=N-N-(C₃NX'R₂₁₁R₂₁₂R₂₁₃R₂₁₄)

(mit X' = NR₂₁₅, O, S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig

25 voneinander H oder C₁-C₆-Alkyl), -(CH₂)_rCH=N-NHSO₂-Aryl,

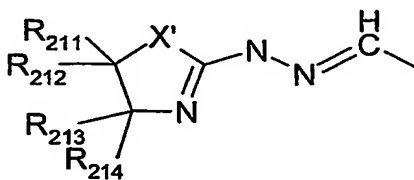
(CH₂)_rCH=N-NHSO₂-Heteroaryl, mit r = 0,1,2,3,4,5, bevorzugt 0, bedeutet.

6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei X N oder S
30 bedeutet oder X-R₅ gleich OH ist.

7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei

R₁ H, C₁-C₅-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

- R2 C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, C₂-C₅-Alkenyl,
Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl, CHF₂, CF₃,
Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH₃,
CHOH-CHOH-CH=CH-CH₃, CH=CH-CHOH-CHOH-CH₃, CH₂Y
5 (Y=F, Cl, Br, I),), CH₂NH₂, CH₂NR₂₁R₂₂, CH₂NHCOR₂₃,
CH₂NHCSR₂₃, CH₂SH, CH₂S(O)nR₂₁ mit n=0,1,2, CH₂SCOR₂₁,
insbesondere CH₂OH, CH₂OR₂₁, CH₂OSO₂-R₂₁, insbesondere CHO,
CH(OR₂₁)₂, CH(SR₂₁)₂, CN, CH=NOH, CH=NOR₂₁, CH=NOCOR₂₁,
CH=N-NHCO-R₂₃, CH=CR₂₄, R₂₅ (trans oder cis),
10 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch
verträglichen Salze), COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, -CH=NR₂₁,



- CH=N-NR₂₁R₂₂, (mit X' = NR₂₁₅, O,
S und R₂₁₁, R₂₁₂, R₂₁₃, R₂₁₄, R₂₁₅ unabhängig voneinander
H oder C₁-C₆-Alkyl), -CH=N-NHSO₂-Aryl,
15 -CH=N-NHSO₂-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R₂₃,

- R₂₁, R₂₂ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C₁-
C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-C₄-Alkyl-Heteroaryl

- 20 R₂₃ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
CH₂pyridinium-salze, CH₂tri-C₁-C₆-alkylammonium-salze,

- 24 unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder
H, CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

- 25 R₂₅ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁ oder H,
CN, COCH₃, COOH, COOR₂₁, CONR₂₁R₂₂, NH₂, NHCOR₂₁

- R₂₄, R₂₅ zusammen C₄-C₈-Cycloalkyl,

- 30 R₃ F, Cl, Br, I, NO₂, NH₂, NHCOR₃₁,

- R₃₁ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl,

R5 H, C₁-C₆-Alkyl, insbesondere C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl,
C₃-C₈-Cycloalkenyl, C₁-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkinylen, C₁-C₄-
5 Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C₁-C₄-Alkyl-
Heterocycloalkyl, Aryl, C₁-C₄-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C₁-
C₄-Alkyl-Heteroaryl, C_mH_{2m+o-p}Y_p (mit m = 1 bis 4, für o = 1,
p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 4, o = -1, p = 1 bis 2m+o;
für m = 4, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von
einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR₂₁, NH₂,
NHR₂₁, NR₂₁R₂₂, SH, SR₂₁), besonders bevorzugt ist
10 Hydroxyalkyl mit einer oder mehreren OH Gruppen,

R₄, R₆, R₇ unabhängig voneinander H, C₁-C₃-Alkyl, CO-R₄₁

R₄₁ unabhängig von R₂₁, die selben Bedeutungen wie R₂₁

X O, S, NH
bedeutet.

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 in der Form von
20 Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-
Cyclodextrin.

9. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1
bis 8 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

25 10. Arzneimittel nach Anspruch 9 in Kombination mit weitere
Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8
30 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren,
insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der
Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können oder bei denen
eine Apoptose ausgelöst wird.

35 12. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8
oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig
angenommen werden bei Formel Ia: R₁: H, C₁-C₆-Alkyl, R₂: C₁-C₆-Alkyl,
C₂-C₆-Alkenyl, R₃: H, R₄ und R₆ identisch und unabhängig voneinander

H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R₄₁ mit R₄₁ gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R₇ H, C₁-C₆-Alkyl und bei Formel Ib: R₁: H, R₂: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R₃: H, R₄ und R₆ gleich H und X-R₅ gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

10 13. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R₁: H, C₁-C₆-Alkyl, R₂: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R₃: H, R₄ und R₆ identisch und unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R₄₁ mit R₄₁ gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R₇ H, C₁-C₆-Alkyl und bei Formel Ib: R₁: H, R₂: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R₃: H, R₄ und R₆ gleich H und X-R₅ gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

20 14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R₁: H, C₁-C₆-Alkyl, R₂: C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, R₃: H, R₄ und R₆ identisch und unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, CO-R₄₁ mit R₄₁ gleich C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und R₇ H, C₁-C₆-Alkyl und bei Formel Ib: R₁: H, R₂: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R₃: H, R₄ und R₆ gleich H und X-R₅ gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der

- 5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.